Aus der Inneren Abteilung
(Ärztlicher Direktor: Professor Dr. med. Wolfdietrich Germer)
und der Neurologischen Abteilung
(Chefärztin Frau Dr. med. Ingeborg Kath)
des Städtischen Wenckebach-Krankenhauses Berlin-Tempelhof

Klinische Erfahrungen mit 2-Sulfanilamido-5-methoxypyrimidin, einem neuen Sulfonamid mit Langzeitcharakter

INAUGURAL-DISSERTATION
zur
Erlangung der medizinischen Doktorwürde
an der
Medizinischen Fakultät der Freien Universität Berlin

vorgelegt von
Rudolf Roloff
aus Berlin

1962

Aus der Inneren Abteilung
(Ärztlicher Direktor: Professor Dr. med. Wolfdietrich Germer)
und der Neurologischen Abteilung
(Chefärztin Frau Dr. med. Ingeborg Kath)
des Städtischen Wenckebach-Krankenhauses Berlin-Tempelhof

Klinische Erfahrungen

mit 2-Sulfanilamido-5-methoxypyrimidin, einem neuen Sulfonamid mit Langzeitcharakter

INAUGURAL - DISSERTATION

zur

Erlangung der medizinischen Doktorwürde

an der

Medizinischen Fakultät der Freien Universität Berlin

vorgelegt von

Rudolf Roloff

aus Berlin

Dekan: Professor Dr. med., Dr. med. dent. Ewald Harndt

Referent: Professor Dr. med. Wolfdietrich Germer

Korreferent: Professor Dr. med. Hans Herken.

R. UNIV. BIBLIOTHEEK LEIDEN

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Freien Universität Berlin

Promoviert am: 20. September 1962

INHALTSÜBERSICHT

		Seite
A.	Einleitung	5
1.	Kurze Übersicht über die Entwicklung der antibakteriell wirksamen Sulfonamide	5
a)	Ursprüngliche oder klassische Sulfonamide	5
b)	Spitzensulfonamide	6
c)	Sulfonamidkombinationen	6
d)	Langzeitsulfonamide	8
2.	Erste experimentelle Prüfungen des 2-Sulfanilamido-5-methoxypyrimidins	10
B.	Eigene Beobachtungen	13
1.	Klinische Anwendung des 2-Sulfanilamido-5-methoxypyrimidins	13
a)	Zahl und Alter der behandelten Patienten, Vorsichtsmaßregeln	13
b)	Bestimmungen im Blut und Liquor cerebrospinalis	14
c)	Applikationsform, Dosierung und Behandlungsdauer	17
d)	Ergebnisse der therapeutischen Anwendung von 2-Sulfanilamido-5-methoxypyrimidin	18
e)	Nebenwirkungen	21
2.	Bakteriologische Beobachtungen	22
C.	Diskussion	24
1.	Besprechung der klinischen und bakteriologischen Beobachtungen	24
2.	Erforderliche Dosierung und Behandlungsdauer	27
3.	Häufigkeit von Nebenwirkungen	28
4.	Liquorgängigkeit von 2-Sulfanilamido-5-methoxypyrimidin	28
D.	Schlußfolgerung	32
E.	Zusammenfassung	33
F.	Anhang: Tabellen - Graphische Darstellungen	34
G.	Literaturverzeichnis	45

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41548014_0078

A. Einleitung

1. Kurze Übersicht über die Entwicklung der antibakteriell wirksamen Sulfonamide

a) Ursprüngliche oder klassische Sulfonamide

Im Jahre 1932 wies DOMAGK bei der Streptokokkensepsis der Maus die antibakterielle Wirksamkeit des von KLARER und MIETZSCH dargestellten 4-Sulfonamido-2',4'-diaminoazobenzols nach. Bald darauf zeigte sich, daß diese Substanz auch gegenüber anderen Erregern antibakteriell wirksam war. Als 4-Sulfonamido-2',4'-diaminoazobenzol 1935 unter der Bezeichnung Prontosil (R) in die Therapie eingeführt wurde, eröffnete es erstmalig die Möglichkeit einer kausalen Behandlung bakterieller Infektionskrankheiten des Menschen.

Etwa bis zum Beginn des zweiten Weltkrieges wurde eine Reihe weiterer therapeutisch brauchbarer Sulfonamide entwickelt, die heute zusammen mit dem Prontosil als ursprüngliche oder klassische Sulfonamide bezeichnet werden. Als einige der wichtigsten unter ihnen seien hier das Sulfanilamid, das Sulfanilmethylamid, das Sulfathiazol und das Sulfapyridin genannt. Mit Hilfe der klassischen Sulfonamide gelang es, u.a. bei Kokkeninfektionen, bei bakterieller Ruhr und anderen bakteriellen Darminfektionen in einem bis dahin nicht gekannten Umfange Heilerfolge zu erzielen. Das 4-Aminomethylbenzolsulfonamid erwies sich darüber hinaus bei dreien der anaeroben Gasbranderreger als chemotherapeutisch wirksam. (Gegenüber dem Novy-Bazillus war es praktisch unwirksam.)

Diese ursprünglichen Sulfonamide erforderten sämtlich eine hohe Dosierung (ca. 8 - 15 g tgl.), wobei die Einzelgaben gleichmäßig über Tag und Nacht verteilt werden mußten. Ferner zeigten sich häufig z.T. schwerwiegende Nebenwirkungen wie Nierenschädigungen infolge Auskristallisierens in den Tubuli, Blutdyskrasien, Leberschäden, Übelkeit, Erbrechen, Acidose (besonders bei Sulfanilamid), Zyanose als Folge von Methaemo-

globin - oder Sulfhaemoglobinbildung, Nervenschädigungen (besonders bei Uliron) und nicht zuletzt allergische Reaktionen. Nierenschäden traten in hohem Maße bei Anwendung von Sulfathiazol und von Sulfapyridin auf. Beide Verbindungen waren schlecht löslich und lagen außerdem sowohl im Blut als auch im Harn etwa zur Hälfte in acetylierter Form vor. Das acetylierte Sulfonamid ist in der Regel schlechter löslich als die nicht acetylierte Verbindung.

b) Spitzensulfonamide

Von 1941 bis 1946 wurden dann Sulfonamidverbindungen dargestellt und in die Therapie eingeführt, die wesentlich wirksamer und besser verträglich als ihre Vorgänger waren. Zu diesen "Spitzensulfonamiden", die wegen ihrer höheren Wirkungsintensität nur noch Tagesdosen von ca. 4 bis 6 g erforderten, gehörten u.a. Sulfadiazin, Sulfamerazin, Sulfadimethin, Sulfisoxazol, Sulfaharnstoff und Sulfaguanidin, die noch heute allein oder in Kombinationen angewendet werden. Von ihnen zeichneten sich die Sulfapyrimidine Sulfadiazin und Sulfamerazin sowohl durch besonders intensive chemotherapeutische Wirksamkeit (DOMAGK (16)) als auch durch ein breites antibakterielles Wirkspektrum aus (GSELL und BOGER zitiert bei SIEGENTHALER (59)). Übelkeit, Erbrechen, Leberschädigungen, toxische Polyneuritiden wurden bei Anwendung der Spitzensulfonamide selten. Allergien traten nicht mehr in dem Maße auf, wie es bei den klassischen Sulfonamiden der Fall war. Die Häufigkeit von Nierenkomplikationen wurde wesentlich geringer.

c) Sulfonamidkombinationen

Einen weiteren Fortschritt stellte die Einführung von Sulfonamidkombinationen dar. Durch solche Kombinationspräparate wurde nicht nur eine Verbreiterung der antibakteriellen Spektren, sondern auch Wirkungssteigerung (LEHR (46), DOMAGK (16), WALTER (63)) und bessere Verträglichkeit (DENNING (13), WALTER (63), FRISK (22)) erzielt. FRISK hatte zeigen können, daß sich die einzelnen Komponenten von Sulfonamid-

kombinationen in ihrer Löslichkeit gegenseitig nicht negativ beeinflussen und daß bei einigen Kombinationen sogar eine Besserung der Löslichkeit der einen oder anderen Komponente auftrat. LEHR wies nach, daß die Verträglichkeit von Sulfonamidkombinationen von der Menge der einzelnen Bestandteile abhängt, die pro Tag verabreicht wird, wobei die Häufigkeit von Nebenwirkungen signifikant ansteigt, sobald die Tagesdosis eines einzelnen Sulfonamides 4 g übersteigt. Die Kombination aus Sulfadiazin, Sulfamerazin und 4-Aminomethylbenzolsulfonamid war allen anderen Kombinationen an Wirksamkeit überlegen (DOMAGK (14), WALTER (63), LEHR zitiert bei DOMAGK (14)).

Wurde der Enthusiasmus der ersten Zeit schon angesichts der häufigen Nebenwirkungen gedämpft, so brachten die Erkenntnis, daß Sulfonamide nur gegen eine beschränkte Anzahl von Keimen wirken, und das Auftreten sulfonamidresistenter Bakterienstämme weitere Ernüchterung. Darüber hinaus gerieten die Spitzensulfonamide und deren Kombinationen dadurch in ungerechtfertigten Mißkredit, daß sie in Anlehnung an die Erfordernisse der klassischen Sulfonamide häufig überdosiert wurden (DOMAGK (16)). Trotz alledem behielten die Sulfonamide zunächst einen bedeutenden Platz im Arzneischatz inne.

Mit dem Erscheinen der Antibiotica aber büßten die Sulfonamide ihre Bedeutung in großem Umfang ein, ohne sie aber gänzlich zu verlieren. Als entscheidende Vorzüge vor den Sulfonamiden galten die baktericide Wirkung der Antibiotica, während Sulfonamide nur bakteriostatisch wirken, der raschere Wirkungseintritt, die wesentlich breiteren antibakteriellen Wirkungsspektren und die zunächst als gering angesehenen Nebenwirkungen. Nachdem aber offenbar geworden war, daß sich Keimresistenzen gegen viele Antibiotica rascher entwickeln als bei Sulfonamiden (besonders ausgeprägt bei Streptomycin und bei Erythromycin) und daß die Breitspektrumantibiotica, insbesondere die Tetracycline, durch Modifikation der saphrophytären Flora des Darmes und des Respirationstraktes mit Überwucherung durch resistente Keime zu schwerwiegenden Komplikatio-

nen führen können, haben die Sulfonamide wieder an Bedeutung und Interesse gewonnen. Außerdem hatte sich gezeigt, daß Kreuzresistenzen zwischen Antibioticis und Sulfonamiden nicht auftreten und somit zahlreiche Infektionen mit antibioticaresistenten Erregerstämmen erfolgreich mit Sulfonamiden angegangen werden können.

d) Langzeitsulfonamide

Nicht zuletzt führte das neu erwachte Interesse an den Sulfonamiden zur Entwicklung neuer Verbindungen, die rasch aus dem Magendarmkanal resorbiert, aber durch die Nieren nur langsam ausgeschieden werden, wodurch sich bei geringer Dosierung anhaltend hohe und relativ gleichmäßige Blut- und Gewebsspiegel mit ausreichender antibakterieller Wirksamkeit erreichen lassen. Als erstes dieser "Langzeitsulfonamide" (long acting sulfonamids, sulfamidés retards) wurde 1957 das Sulfamethoxypyridazin (3-Sulfanilamido-6-methoxy-1,2-diazin) eingeführt. Ihm folgten im Jahre 1958 das Sulfadimethoxin (6-Sulfanilamido-2,4-dimethoxy-1,3-diazin) und das Sulfaphenazol (3-Sulfanilamido-2-phenyl-pyrazol). Die gelegentlich im klinischen Sprachgebrauch benutzte Bezeichnung Depotsulfonamide ist unzutreffend, da die protrahierte Wirkung nicht durch verlangsamte Resorption aus einem Depot zustande kommt.

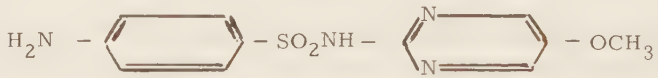
Gegenüber den herkömmlichen Sulfonamiden stellten schon die noch wesentlich geringeren therapeutisch notwendigen Dosen von 1 - 2 g am ersten Behandlungstage und von 0,5 - 1 g für die weitere Therapie und die vereinfachte Handhabung mit nur ein- bis zweimaligen täglichen Gaben einen Vorteil dar. Die wesentliche Bedeutung der Langzeitsulfonamide liegt aber darin, daß mit ihnen Dauerbehandlungen über Wochen und Monate hinaus möglich sind. Die Indikation zur Sulfonamidtherapie konnte dadurch erweitert werden. U.a. wurden Bronchiektasen und chronische Bronchitiden einer Dauerbehandlung mit Sulfonamiden zugänglich und eine Rückfallprophylaxe z.B. bei Pyelitiden möglich.

Auf Grund eigener Erfahrungen und gestützt auf Veröffentlichungen von JONES und Mitarbeitern, LEPPER und Mitarbeitern, SCHULTZ und FRANK haben SIEGENTHALER und GSELL auf dem 1. Symposion für antiinfektiöse und antimitotische Chemotherapie (Genf - September 1959) auch die Anwendung der Langzeitsulfonamide zur Rheumaprophylaxe empfohlen. Dem hat DOWLING allerdings unter Hinweis auf die anerkannt bessere Streptokokkenwirksamkeit des Penicillins entschieden widersprochen. In diesem Zusammenhang sind die Befunde von DOMAGK (15) interessant. In den Tonsillen Rheumakranker waren außer haemolytischen Streptokokken, Viridansstreptokokken und Enterokokken fast regelmäßig auch Aktinomyceten nachweisbar. Im Tierversuch zeigte sich nun, daß Aktinomyceten die Heilwirkung der Sulfonamide auf Streptokokken in eindeutiger Weise negativ beeinflussen. Bei Mischinfektionen von Mäusen mit Streptokokken und Aktinomyceten fand DOMAGK eine gute Heilwirkung des Gemischs von 8 Teilen Sulfadiazin und 2 Teilen Chinonguanylhydrazonthiosemicarbazon (Iversal (R)).

Wegen der verzögerten Ausscheidung besteht bei der Anwendung von Langzeitsulfonamiden aber die Gefahr der Kumulation, die bei Kranken mit Leber- und Nierenschäden und bei alten Menschen besonders groß ist. Für Sulfamethoxypyridazin und Sulfadimethoxin hat BOGER (3) eindringlich auf die Kumulationsgefahr hingewiesen. Sulfamethoxypyridazin, Sulfadimethoxin und Sulfaphenazol sind im Blute zu einem sehr hohen Prozentsatz an Plasmaeiweiß gebunden (NEWBOULD und Mitarbeiter (54), FUST und Mitarbeiter (23)). Nach DAVIS, ANTON und WEHRMANN ist der an Plasmaeiweiß gebundene Sulfonamidanteil chemotherapeutisch inaktiv. SCHOLTAN (57), KIMBEL und GARN (40) haben allerdings erst kürzlich dargelegt, daß es außer auf die Höhe auch auf die Festigkeit der Bindung an das Plasmaeiweiß ankommt. WALTER (64) sah sich deshalb 1959 zu der Feststellung veranlaßt, daß es ein optimales Sulfonamid nicht gibt.

Nach 1959 wurden außer dem hier im folgenden besprochenen Sulfonamidderivat zwei weitere Sulfonamide mit Langzeitcharakter in die Therapie eingeführt. Es sind dies das Sulfamethyldiazin (2-Sulfanilamide-5-methylpyrimidin) und das Sulfadimethyloxazol (2-Sulfanilamido-4,5-dimethyloxazol).

Als bestwirksame Spitzensulfonamide boten sich die Sulfapyrimidine am ehesten zur Weiterentwicklung an. DIEDRICH und WÖRFFEL haben gleichzeitig und unabhängig voneinander das 2-Sulfanilamido-5-methoxypyrimidin mit der Strukturformel



dargestellt. (Synonyma: Methoxypyrimal, Methoxydebenal, Sulfamethoxydiazin, Kurzbezeichnung SM).

2. Erste experimentelle Prüfungen des 2-Sulfanilamido-5-methoxypyrimidins

Im Frühjahr 1960 wurde uns 2-Sulfanilamido-5-methoxypyrimidin unter der Bezeichnung "SH 613 SCHERING" zur klinischen Anwendung überlassen. Die voraufgegangene experimentelle Prüfung (SCHERING-Hauptlaboratorium (71)) sei hier kurz umrissen.

Das antibakterielle Wirkungsspektrum der neuen Substanz entsprach im wesentlichen dem der gebräuchlichen Sulfonamide. Bei völlig gleichen Bedingungen bezüglich der Nährböden und der Keime stand die antibakterielle Wirksamkeit von 2-Sulfanilamido-5-methoxypyrimidin in vitro der von Sulfadiazin und Sulfamerazin nicht nach und war besser als der entsprechende Effekt von Sulfamethoxypyridazin, Sulfadimethoxin und Sulfaphenazol.

Im Tierversuch hatte 2-Sulfanilamido-5-methoxypyrimidin bei der Streptokokkensepsis der weißen Maus (ß-haemolytische Streptokokken Aronson der serologischen Gruppe B) von allen gleichzeitig geprüften Sulfonamiden

insgesamt den besten therapeutischen Erfolg gezeitigt und seinen Langzeitcharakter erwiesen. Zu diesen Untersuchungen waren sowohl Prophylaxeversuche mit unterschiedlichen zeitlichen Abständen zwischen der prophylaktischen Gabe und der Infektion als auch Simultanbehandlungen durchgeführt worden, bei denen die Dosierung und die Intervalle der Einzelgaben variiert wurden, innerhalb der einzelnen Versuche aber für alle geprüften Substanzen gleich waren. Der therapeutische Effekt von Sulfamethoxypyridazin und Sulfadimethoxin war im Vergleich zu 2-Sulfanilamido-5-methoxypyrimidin etwas, aber eindeutig geringer, während Sulfaphenazol dabei deutlich abfiel. Die akute Toxität bei der Ratte wurde als mittelmäßig bezeichnet. (LD_{50} bei intravenöser Applikation 1,20/kg, bei peroraler Gabe 4,0/kg). In mittellangen chronischen Toxitätsversuchen an Ratten und Hunden waren keine schädigenden Wirkungen beobachtet worden. Veränderungen des Blutbildes hatten sich bei den Versuchstieren nicht gezeigt. Bei Lösungsversuchen in Phosphatpuffergemischen hatte sich 2-Sulfanilamido-5-methoxypyrimidin als schlecht löslich erwiesen. Die Löslichkeit entsprach etwa der von Sulfadiazin, Sulfathiazol und Sulfaphenazol. Trotz der schlechten Löslichkeit konnte die Gefahr einer Kristallurie für die therapeutische Anwendung des Mittels am Menschen als gering veranschlagt werden, da zu erwarten war, daß man mit verhältnismäßig kleinen Tagesdosen auskommen würde, und weil 2-Sulfanilamido-5-methoxypyrimidin sowohl im Blute als auch im Harn des Menschen nur zu einem geringen Teil in acetylierter Form vorlag (siehe unten).

Da die Anteile eines Sulfonamids, die an Plasmaeiweiß gebunden oder in die Blutkörperchen aufgenommen werden, chemotherapeutisch inaktiv sind, wurden entsprechende Untersuchungen am menschlichen Blute in vitro vorgenommen. D.h. dem Blute wurde nach der Entnahme 2-Sulfanilamido-5-methoxypyrimidin in abgewogenen Mengen zugesetzt, wodurch ein genau definierter Sulfonamidgehalt des Blutes erreicht wurde. Die Aufnahme in die Blutkörperchen war praktisch unbedeutend. Wie auch bei den anderen damals bekannten Langzeitsulfonamiden war die Bindung des 2-Sulfanilamido-5-methoxypyrimidins an Plasmaeiweiß verhältnismäßig

hoch. Bei einer Blutkonzentration von 10 mg% war 2-Sulfanilamido-5-methoxypyrimidin zu 84% an Plasmaeiweiß gebunden. Bei einem Blutspiegel von 20 mg% betrug die Bindung am Plasmaeiweiß 74% (siehe hierzu spätere Untersuchungen von SCHOLTAN (57), HORSTMANN und Mitarbeitern (35), GARN und KIMBEL (24), KIMBEL und GARN(40), BÜNGER u. KOCH (9)).

Anhand von fortlaufenden Bestimmungen des Blutspiegels und der Ausscheidung im Harn des Menschen war die Verteilung von 2-Sulfanilamido-5-methoxypyrimidin auf Blut, Harn und Gewebe in Abhängigkeit von der Zeit nach der Verabreichung ermittelt und kurvenmäßig dargestellt worden. Dabei zeigte sich, daß mit einmaliger Gabe von 1,0 verhältnismäßig hohe und relativ gleichmäßige Gewebsspiegel zu erreichen sind. Vergleiche mit entsprechenden Angaben in der Literatur zeigten, daß sich Ausscheidung, Blut- und Gewebsspiegel beim Sulfamethoxypyridazin etwa ebenso verhalten (FRISK und WASSEN, SCHOOG (58)), während Sulfaphenazol sehr viel rascher ausgeschieden wird, wodurch Blut- und Gewebsspiegel auch entsprechend rascher absinken (GOLDHAMMER (26)).

Bei fortlaufenden Bestimmungen des Sulfonamidgehaltes im Vollblut nach einmaliger Gabe von 1,0 2-Sulfanilamido-5-methoxypyrimidin wurde der höchste Wert nach etwa 4 Stunden mit einer Konzentration von 4,3 mg% Gesamtsulfonamid (d. h. freies, nicht acetyliertes Sulfonamid + Acetylprodukt) ermittelt. Nach 24 Stunden wurden noch 3,8 mg% Gesamtsulfonamid gefunden. Die Eliminationshalbwertzeit nach der Definition von DOST war im Blute mit 28 bis 36 Stunden, im Harn mit etwa 56 Stunden bestimmt worden. Der Anteil des acetylierten 2-Sulfanilamido-5-methoxypyrimidins am Gesamtsulfonamid-Gehalt (Acetylierungsgrad) betrug im Blute etwa 10%, im Harn 14-35 %.

Die vorstehend skizzierten Untersuchungsergebnisse ließen hoffen, daß im 2-Sulfanilamido-5-methoxypyrimidin ein neues Sulfonamid mit Langzeitcharakter und großem chemotherapeutischen Wert vorlag. Dennoch ließen sie keinen verbindlichen Schluß über die praktische Brauchbarkeit des neuen Präparates zu; denn die chemotherapeutische Wirksamkeit eines Sulfonamids im Tierversuch gilt für menschliche Infektionskrank-

heiten nur mit Einschränkungen, weil einerseits der Infektionsablauf beim Tier, namentlich bei der weißen Maus (Sepsis), grundsätzlich anders ist als beim Menschen und weil die Inaktivierungsvorgänge (Ausscheidung, Acetylierung usw.) und die Bindungen an Plasmaeiweiß bei verschiedenen Tierspezies und beim Menschen quantitativ sehr weit voneinander abweichen können (KNOTT und Mitarbeiter (43), SCHOLTAN (57)). Zudem kann aufgrund von Tierversuchen die Gefahr toxischer Nebenwirkungen für den Menschen nur mit mehr oder minder großer Wahrscheinlichkeit abgeschätzt werden. Aussagen über Häufigkeit und Schwere eventueller allergischer Reaktionen des Menschen lassen Tierversuche überhaupt nicht zu. Diesen Sachverhalt hat DOMAGK (18) mit dem Satze unterstrichen: "Letztlich entscheidet jedoch erst die praktische Erfahrung am Krankenbett über den definitiven Wert einer neuen Substanz".

B. Eigene Beobachtungen

1. Klinische Anwendung des 2-Sulfanilamido-5-methoxypyrimidins

a) Zahl und Alter der behandelten Patienten, Vorsichtsmaßregeln

Insgesamt wurden 105 Patienten der inneren und der neurologischen Abteilung unseres Hauses mit 2-Sulfanilamido-5-methoxypyrimidin behandelt. Zur Bestimmung der Sulfonamidkonzentration im Liquor cerebrospinalis erhielten einige Patienten einmalige Gaben, ohne daß eine Therapie betrieben wurde. Von den 105 Fällen, die mit 2-Sulfanilamido-5-methoxypyrimidin behandelt wurden, scheiden 18 für eine Beurteilung des therapeutischen Effektes aus, weil entweder die Diagnosen nicht genügend gesichert waren, gleichzeitig Antibiotica verabreicht wurden oder weil die Medikation vorzeitig abgebrochen worden war (Verlegungen, Entlassungen gegen ärztlichen Rat). Nur einmal mußte das Medikament wegen einer Nebenwirkung (Hautallergie) vorzeitig abgesetzt werden. Das Alter der Männer, die mit 2-Sulfanilamido-5-methoxypyrimidin behandelt wurden, lag zwischen 20 und 78 Jahren (Durchschnittsalter ca. 62 Jahre),

das Alter der Frauen lag zwischen 26 und 84 Jahren (Durchschnittsalter ca. 58 Jahre).

Bei der Anwendung des neuen Medikamentes wurden folgende Vorsichtsmaßregeln beachtet: Die Behandlungsdauer wurde bei den ersten Patienten auf 7 bis höchstens 9 Tage beschränkt. Erst nachdem sich dabei keine Nebenwirkungen gezeigt hatten, wurden zeitlich längere Behandlungen durchgeführt. Kranke mit Leber- und Nierenschädigungen, Exsiccose oder sehr schlechtem Allgemeinzustand wurden von der Behandlung mit 2-Sulfanilamido-5-methoxypyrimidin ausgenommen. Kranke im Alter von über 75 Jahren wurden nur ausnahmsweise damit behandelt. Bei allen Kranken wurde auf ausreichende Flüssigkeitszufuhr geachtet. In allen Fällen wurden wiederholte Kontrollen der Harnsedimente und des Blutbildes vorgenommen. Bei allen mit 2-Sulfanilamido-5-methoxypyrimidin behandelten Kranken wurde darauf geachtet, ob eventuell Hautallergien, Übelkeit, Erbrechen, Cyanose oder subjektive Mißempfindungen auftraten. In 23 Fällen wurde nach Heinzschen Innenkörperchen gefahndet (nach 9 bis 25 Behandlungstagen). Bei den ersten sieben Patienten wurden am ersten bzw. am dritten Behandlungstage Blutzucker-Tagesprofile (dreimalige Bestimmung nach v. Noorden) untersucht. Darüber hinaus wurden bei der Mehrzahl der Fälle im Verlaufe der Behandlung Kontrollen des Nüchternblutzuckers vorgenommen. Die Ergebnisse der vorgenannten Untersuchungen und Beobachtungen werden weiter unten im Abschnitt über die Nebenwirkungen besprochen.

b) Bestimmungen im Blut und Liquor cerebrospinalis

Die Bestimmungen des Sulfonamidgehaltes im Blut und Liquor wurden nach der Methode von BRATTON und MARSHALL (6) vorgenommen.

Bei der Untersuchung der Blutspiegel galt das Interesse fast ausschließlich der Frage, ob Zeichen einer bedenklichen Kumulation zu beobachten waren und nicht der Höhe einzelner Blutspiegel. Die absolute Höhe der Blut- oder Serumspiegel eines Sulfonamids sagt nichts über dessen Heilwert aus (SOPHIAN und Mitarbeiter zitiert bei DOMAGK (14), NEIPP

und Mitarbeiter (53), TRIPOD und Mitarbeiter (62), KNOTT und Mitarbeiter (43). Bei 8 Patienten wurden fortlaufend bis zu 9 Tagen die jeweiligen Minimalkonzentrationen im Blute bestimmt. Da alle Patienten das Mittel nur einmal täglich am Morgen erhielten, genügte pro Patient und Tag eine Blutspiegelbestimmung. Dazu wurden kurz vor der Einnahme Blutproben entnommen und später auf ihren Gehalt an freiem und Gesamtsulfonamid untersucht. Zur Bestimmung des Gesamtsulfonamids wurde das Acetylprodukt mit Hilfe der Säurehydrolyse (Zusatz von n/10 HCl und 70 Minuten langes Erhitzen im kochenden Wasserbad) aufgespalten.

In Abbildung 1 sind die Verläufe der Minimalkonzentrationen im Vollblut von 7 Patienten kurvenmäßig dargestellt, die mit einer Anfangsdosis von einmal 2,0 und einer Erhaltungsdosis von einmal täglich 1,0 behandelt worden sind. Dabei zeigen die Kurven I eine mäßige, die Kurven III, VI und VII eine geringe, die Kurven II, IV und V keine Anstiegstendenz.

In Abbildung 2 ist der Verlauf der Mittelwerte dargestellt, die aus den Bestimmungen für die Kurven der Abb. 1 errechnet wurden. Bei 5 weiteren Patienten, die mit der gleichen Dosierung behandelt wurden, ergaben stichprobenartige Bestimmungen nach Ablauf des 10. bis 14. Behandlungstages Blutkonzentrationen zwischen 4,2 und 6,0 mg% für das freie Sulfonamid bzw. Werte zwischen 5,2 und 7,8 mg% für das Gesamtsulfonamid. Bedenkliche Kumulation war somit bei der gewählten Dosierung kaum zu befürchten.

Die Kurve in der Abbildung 3 zeigt in ihrem Anfangsteil einen außerordentlich starken Anstieg. Dieser auffallende Befund führte zur Aufdekkung eines Dosierungsfehlers. Der Patient hatte versehentlich 5 Tage lang je einmal 2,0 2-Sulfanilamido-5-methoxypyrimidin erhalten und gut vertragen. Vom 6. Behandlungstage an wurde dann tgl. 1,0 gegeben. Nach 9 Behandlungstagen ist der Sulfonamidgehalt des Blutes etwa zur Höhe der Werte nach den ersten 24 Stunden zurückgekehrt.

Aus der Höhe und dem Abstand der Kurven für das freie und das Gesamt-

sulfonamid in den Abbildungen 1 und 3 ist zu ersehen, daß der Acetylierungsgrad von Fall zu Fall recht unterschiedlich ist. Der durchschnittliche Acetylierungsgrad beträgt bei der Patientin Ga. (Abb. 1 II) 6,4% und bei dem Patienten Ka. (Abb. 1 VII) 25,9%. Bei über 70 Einzelbestimmungen wurde im Blute ein durchschnittlicher Acetylierungsgrad von 19% gefunden.

In vier Fällen wurde die Aufnahme von 2-Sulfanilamido-5-methoxypyrimidin in die Blutkörperchen untersucht. Dazu wurden jeweils die Sulfonamidspiegel aus 2 ml Blut ermittelt und die Blutkörperchen aus 2 weiteren ml desselben Blutes in physiologischer Kochsalzlösung plasmafrei gewaschen und der Sulfonamidgehalt bestimmt. Dabei wurden im Durchschnitt 3,3 % des im Blute enthaltenen freien Sulfonamids und 7,1 % des Gesamtsulfonamids in den Blutkörperchen gefunden (Tabelle 1). Der durchschnittliche Verteilungsquotient $\frac{\text{Konzentration Blutkörperchen}}{\text{Konzentration Plasma}}$ ergab für das freie Sulfonamid einen Wert von 0,05 und für das Gesamtsulfonamid 0,11. Dazu wurden die Plasma- und Blutkörperchenkonzentrationen aus der Blutkonzentration errechnet, wobei ein mittlerer Haematokritwert von 40% angenommen wurde. Wenn auch die hier benutzte Methode und die wenigen Untersuchungen sehr viele Fehlermöglichkeiten bieten und keine exakten Zahlen ergeben, so darf doch aus dem Ergebnis gefolgert werden, daß 2-Sulfanilamido-5-methoxypyrimidin nur zu einem unbedeutenden Teil in die Blutkörperchen aufgenommen wird.

Bei 8 Patienten der neurologischen Abteilung wurden gleichzeitig Blut und Liquor cerebrospinalis zur Sulfonamidbestimmung entnommen. In 5 Fällen erfolgte die Entnahme ca. 4 Stunden, in 3 Fällen ca. 12 Stunden nach peroraler Gabe von 2,0 2-Sulfanilamido-5-methoxypyrimidin. Der Liquor wurde in allen 8 Fällen bei der Vornahme von Luftencephalographien gewonnen. Keiner der 8 Patienten litt an einer entzündlichen Erkrankung der Meningen oder hatte eine solche in den letzten Jahren überstanden. In keinem Falle war der Albumingehalt des Liquors erhöht. In Tabelle 2

sind Blut-Liquor und Plasmaspiegel (letztere errechnet, siehe oben) ca. 4 Stunden, in Tabelle 3 die entsprechenden Werte ca. 12 Stunden nach der Sulfonamidgabe aufgeführt.

c) Applikationsform, Dosierung und Behandlungsdauer

2-Sulfanilamido-5-methoxypyrimidin stand uns in Tabletten zu 500 bzw. 750 mg und in Ampullen mit 10 ml einer 10%igen Lösung des Natriumsalzes zur Verfügung (1,0 pro Ampulle). Das Mittel wurde nur dann intravenös injiziert, wenn orale Gaben nicht möglich waren.

Wir wählten zunächst eine Dosierung mit einmal 2000 mg am ersten Tage und einmal 1000 mg tgl. für die weitere Behandlung. Später gingen wir, einer Empfehlung BÜNGERs (10) folgend, auf eine Anfangsdosis von dreimal 750 mg am ersten Tage und Erhaltungsdosen von einmal 750 mg tgl. über. Ein Unterschied der Behandlungsergebnisse wurde dabei nicht beobachtet.

In Tabelle 4 sind die Behandlungsdauern bei den verschiedenen Erkrankungen aufgeführt. Die Durchschnittswerte, auf ganze Zahlen abgerundet, sind jeweils in Klammern angegeben. Die erfolglos behandelten Fälle sind dabei unberücksichtigt geblieben, da sie zur Beurteilung der erforderlichen Therapiedauer nicht geeignet sind.

Bei einer 59jährigen Patientin, die wegen einer lobären Pneumonie des linken Unterlappens mit 2-Sulfanilamido-5-methoxypyrimidin behandelt worden war, kam es zu einem sehr eindrucksvollen Erfolg. Die Patientin war vom vierten Behandlungstage an fieberfrei. Die Leukocytenzahl war von 25 100 auf 6 700 zurückgegangen. Nach 7 Behandlungstagen wurde das Mittel abgesetzt. Zehn Tage später kam es zu einem bronchopneumonischen Recidiv im rechten Unterlappen, das auf erneute Behandlung mit 2-Sulfanilamido-5-methoxypyrimidin nicht angesprochen hat. Leider gelang weder bei der Ersterkrankung noch beim Recidiv ein Erregernachweis.

Eine subakute Colicystitis bei einer 54jährigen Frau war unter der Behandlung mit 2-Sulfanilamido-5-methoxypyrimidin rasch abgeklungen. Das Mittel wurde nach 12tägiger Behandlung abgesetzt. Neun Tage später trat ein Recidiv auf, das unter erneuter Behandlung klinisch ebenso rasch abklang. Die Patientin blieb unter fortgesetzter Behandlung von nochmals 42 Tagen beschwerdefrei. Fieber trat nicht mehr auf, die Harnsedimente blieben normal, obgleich Colibakterien in geringer Menge beständig im Harn nachweisbar blieben.

Die vorerwähnten beiden Recidive sind in der Tabelle 5 nicht berücksichtigt worden.

d) Ergebnisse der therapeutischen Anwendung von 2-Sulfanilamido-5-methoxypyrimidin

Zur Beurteilung des therapeutischen Effektes wurden der klinische Befund, der Fieberverlauf, das Blutbild, die Blutkörperchensenkungsgeschwindigkeit, bei Harnwegsinfektionen die Harnsedimente und bei chronischen Bronchitiden und Bronchiektasen die täglichen Sputummengen und deren Beschaffenheit herangezogen. Wenn irgend möglich wurden zu Beginn und nach Abschluß der Behandlung bakteriologische Untersuchungen zur Bestimmung der Erreger und deren Empfindlichkeit gegen 2-Sulfanilamido-5-methoxypyrimidin durchgeführt.

Das Behandlungsergebnis wurde entsprechend der folgenden Bewertungsmaßstäbe im Einzelfall als sehr gut (+++), gut (++), mäßig (+) oder erfolglos (∅) bezeichnet.

Die Wertung sehr gut (+++) erfolgte nur, wenn bei einem überzeugenden klinischen Erfolg nach Abschluß der Behandlung auch die ursprünglich vorhanden gewesenen Erreger nicht mehr nachweisbar waren. Wenn kein Erregernachweis geführt worden war, wurde selbst ein sonst eklatanter Behandlungserfolg nur als gut (++) bezeichnet.

Ein gutes Behandlungsergebnis (++) wurde dann angenommen, wenn bei weitgehender klinischer Besserung die Blutkörperchensenkungsgeschwin-

digkeit zur Norm zurückgekehrt, bei akuten Erkrankungen das Fieber innerhalb weniger Tage nach Behandlungsbeginn abgeklungen und die Leukocytose geschwunden waren. Bei Harnwegsinfektionen durften in den Sedimenten außer vereinzelten Leukocyten keine weiteren cellulären Bestandteile mehr vorhanden sein. Gingen die täglichen Sputummengen bei chronischen Bronchitiden und bei Bronchiektasen auf ein Minimum zurück, wurde der Erfolg ebenfalls als gut bezeichnet.

Als mäßig gebessert (+) wurden Fälle bewertet, bei denen zwar eindeutige, aber nicht sehr weitgehende Besserungen zu beobachten waren. Gingen bei sonstiger Besserung erhöhte Temperaturen nicht zur Norm zurück, wurde die Behandlung als erfolglos angesehen. Die Bewertung mäßig gebessert wurde auch bei chronischen und subakuten Krankheitsfällen vorgenommen, wenn unter der Behandlung mit 2-Sulfanilamido-5-methoxypyrimidin flüchtige Temperaturerhöhungen auftraten.

Wenn unter der Behandlung mit 2-Sulfanilamido-5-methoxypyrimidin keine eindeutige Besserung eintrat, insbesondere, wenn das Fieber nicht schwand, wurde ein Therapieerfolg verneint (∅).

Fälle, die weniger als 6 Tage lang mit 2-Sulfanilamido-5-methoxypyrimidin behandelt worden waren, wurden nicht bewertet.

In Tabelle 5 sind die Behandlungsergebnisse bei den verschiedenen Erkrankungen aufgeführt. Die kleinen Zahlen erlauben keine Prozentangaben. Insgesamt wurden 87 Krankheitsfälle zur Beurteilung des Behandlungseffektes herangezogen.

Bei 68 der 87 Fälle, die zur Beurteilung des Therapieerfolges herangezogen worden sind, gelang ein Erregernachweis. In der Tabelle 6 sind die Behandlungserfolge in diesen 68 Fällen nach den jeweiligen Erregern geordnet. Der besseren Übersichtlichkeit wegen sind die guten und sehr guten Behandlungserfolge im Sinne der obengenannten Bewertungsmaßstäbe hierbei als einheitliche Gruppe unter der Bezeichnung "gut" zusammengefaßt.

Bei einem großen Teil der Patienten, die wegen Bronchopneumonien oder chronischer Bronchitiden und Bronchiektasen mit 2-Sulfanilamido-5-methoxypyrimidin behandelt wurden, bestanden starke Atembehinderungen durch fortgeschrittene Emphyseme, Lähmungen oder Fettleibigkeit, wodurch die Erfolgschancen von vornherein beeinträchtigt waren.

Zwei Männer im Alter von 70 bzw. 72 Jahren, die seit vielen Jahren Bronchiektasen mit reichlich eitrigem Auswurf hatten, wurden 21 bzw. 50 Tage lang mit 2-Sulfanilamido-5-methoxypyrimidin behandelt. Bei beiden gingen die täglichen Sputummengen unter der Therapie zwar gelegentlich merklich zurück, erreichten aber nach mehr oder minder kurzer Zeit immer wieder ihre ursprüngliche Größe von ca. 80 - 100 ccm (Bewertung ∅). Bakteriologisch fand sich bei beiden eine bunte Mischflora, die in vitro gegen 2-Sulfanilamido-5-methoxypyrimidin gut empfindlich war. In diesen beiden Fällen versagten aber auch sämtliche anderen Medikamente und Behandlungsverfahren einschließlich der Breitspektrumantibiotica.

Bei einem 75jährigen Manne mit Pleuraempyem bei Bronchusfistel war die Empyemhöhle unter antibiotischer Therapie steril geworden. Unter anschließender Behandlung mit 2-Sulfanilamido-5-methoxypyrimidin über 44 Tage blieb die Empyemhöhle steril und verkleinerte sich merklich. Wegen der voraufgegangenen antibiotischen Behandlung wurde der Erfolg in diesem Falle nur als mäßig (+) bewertet.

Bei den 10 erfolgreich behandelten Fällen von akuten Harnwegsinfektionen traten Fieberabfall, Beschwerdefreiheit und Besserung der Harnsedimente so rasch nach Beginn der Therapie mit 2-Sulfanilamido-5-methoxypyrimidin ein, daß der Erfolg in jedem Falle zweifelsfrei auf das Medikament zu beziehen war, wenn auch alle Patienten gleichzeitig bei strenger Bettruhe und lokaler Wärmeanwendung gehalten wurden und ein Patient, der mit gutem Erfolg (++) behandelt wurde, gleichzeitig ein Harndesinfiziens erhielt.

Die 9 chronischen Harnwegsinfektionen, die mit 2-Sulfanilamido-5-methoxypyrimidin behandelt wurden, waren sämtlich Begleiterkrankungen neurologischer Grundleiden (Multiple Sklerose, M. Parkinson, Tabes, Hirnatrophie). Nur die beiden Patienten, die mit gutem Erfolg (++) behandelt wurden, waren überwiegend außer Bett. Von den übrigen 7 Kranken waren 4 fest und 3 überwiegend bettlägerig. Bei den 6 eindeutigen Therapieversagern waren die Erreger (E. coli und Colimischinfektion je zweimal, Bact. Proteus und Proteusmischinfektion je einmal) in vitro gegen 2-Sulfanilamido-5-methoxypyrimidin unempfindlich. Der mäßige und einer der guten Behandlungserfolge entsprach dem bakteriologischen Empfindlichkeitstest, während der andere gute Behandlungserfolg trotz Erregerresistenz in vitro eintrat.

e) Nebenwirkungen

Bei einer 56jährigen Frau, die wegen einer chronischen Bronchitis mit 2-Sulfanilamido-5-methoxypyrimidin behandelt worden war, trat am vierten Behandlungstage ein generalisiertes urticarielles Exanthem auf. 2-Sulfanilamido-5-methoxypyrimidin wurde sofort abgesetzt. Nachdem die Urticaria abgeklungen war, wurde ein Intracutantest durchgeführt, der eine Allergie der Patientin gegen 2-Sulfanilamido-5-methoxypyrimidin ergab.

Bei dem 75jährigen Manne, der wegen der Bronchusfistel 2-Sulfanilamido-5-methoxypyrimidin erhielt, traten am Vormittag des 36. Behandlungstages die klinischen Zeichen einer Hypoglykaemie (Unruhe, Blässe, kalter Schweiß und Tachycardie) auf, die nach sofortiger peroraler Zukkergabe sehr rasch schwanden. Die Therapie wurde dennoch bei gleicher Dosierung (tgl. 1,0) fortgesetzt. Eine erneute Hypoglykaemie wurde nicht mehr beobachtet. Dreimalige Blutzuckerbestimmungen am 40. Behandlungstage ergaben morgens nüchtern 110 mg%, vor der Mittagsmahlzeit 79 mg% und kurz vor dem Abendessen 92 mg%. Bei Abschluß der Behandlung wurde 24 Stunden nach der letzten Gabe (44 Behandlungstage) Venenblut entnommen und auf seinen Sulfonamidgehalt untersucht. Dabei

wurden 5,8 mg% Gesamtsulfonamid und 3,8 mg% freies Sulfonamid gefunden. Kumulation war somit trotz der langen Behandlungsdauer mit relativ hoher Dosierung nicht eingetreten.

Bei den ersten sieben Patienten, die mit 2-Sulfanilamido-5-methoxypyrimidin behandelt wurden und bei denen unter der Medikation Blutzucker-Tagesprofile (dreimalige Bestimmung nach v. NOORDEN) untersucht worden waren, traten nie Werte unter 80 mg% auf. Bei den zahlreichen Bestimmungen des Nüchternblutzuckers wurden ebenfalls nie auffallend niedrige Werte gefunden.

Untersuchungen der Harnsedimente ergaben in keinem Falle Haematurie oder Kristallurie.

Beeinträchtigungen des roten oder weißen Blutbildes wurden nicht beobachtet. Die bei 23 Patienten am 9. bis 25. Behandlungstage vorgenommenen Färbungen auf Heinz'sche Innenkörperchen hatten sämtlich ein negatives Ergebnis. Cyanose wurde nie beobachtet.

Klagen der Patienten über Übelkeit, Erbrechen oder Kopfschmerz wurden nicht bekannt.

2. Bakteriologische Beobachtungen

Zur gleichen Zeit wurden aus dem klinischen Material aller Fachabteilungen unseres Hauses 552 Bakterienkulturen gezüchtet und auf ihre Empfindlichkeit gegen Antibiotica und 2-Sulfanilamido-5-methoxypyrimidin in vitro geprüft. Obgleich im Laboratorium unseres Hauses keine feineren Differenzierungen und keine Züchtungen in Reinkulturen möglich sind und die zahlreichen Mischkulturen nur komplex auf ihre Empfindlichkeit getestet werden konnten, haben wir die Untersuchungen im eigenen Hause in der Regel denen im Landes-Medizinaluntersuchungsamt vorgezogen, weil die Untersuchungsergebnisse aus dem eigenen Laboratorium nach drei Tagen zur Verfügung standen, während die Ergebnisse des Landes-Medizinaluntersuchungsamtes erst nach fünf bis neun Tagen vorlagen.

Für die Empfindlichkeitsprüfung der Sulfonamide wurde der Blättchentest nach der von LENGLER und GERNER (49) empfohlenen Methode angewandt, wobei halbsynthetische Nährböden (Nordmark) und Blättchen (Schleicher und Schüll) mit 9 mm Durchmesser und einem Fassungsvermögen von 0,2 ml benutzt wurden. Jedes Blättchen wurde mit je 100 Gamma 2-Sulfanilamido-5-methoxypyrimidin beschickt.

Die gefundenen Erreger und die Ergebnisse der Empfindlichkeitsprüfung sind in der Tabelle 7 aufgeführt. Zur Veranschaulichung der Verhältnisse sind bei genügend großen Zahlen die auf Ganze abgerundeten Prozente angegeben.

Da sich der Arzt namentlich bei akuten Erkrankungen in der Mehrzahl der Fälle für das eine oder das andere Medikament entscheiden muß, ehe er die verursachenden Erreger und deren Empfindlichkeit kennt, ist es wichtig zu wissen, mit welcher Wahrscheinlichkeit er empfindliche Erreger bei der vorliegenden Erkrankung erwarten darf. Aus diesem Grunde wurden in der Tabelle 8 die Ergebnisse der bakteriologischen Empfindlichkeitsprüfung entsprechend dreier hauptsächlicher Indikationsgebiete der Sulfonamidtherapie nach den klinischen Ausgangsmaterialien Sputum, Harn und Duodenalsaft geordnet. Danach sind die Erreger aus Sputum in 65 %, aus Harn in 34 % und aus Duodenalsaft in 40 % der Fälle gegen 2-Sulfanilamido-5-methoxypyrimidin empfindlich gewesen. Dabei ist zu berücksichtigen, daß die überwiegende Mehrzahl der bakteriologischen Untersuchungen aus Harnen bei chronischen Harnwegsinfektionen vorgenommen wurden. Die Zahlen der Tabelle 8 sind für sich allein wenig instruktiv. Deshalb ist zum Vergleich in der Tabelle 9 aufgeführt, in wieviel Prozent (auf Ganze abgerundet) derselben Fälle die Erreger aus Sputum, Harn oder Duodenalsaft gegenüber 2-Sulfanilamido-5-methoxypyrimidin, Penicillin, Streptomycin, Tetracyclinen und Chloramphenicol empfindlich waren. Zur besseren Illustration sind die Verhältnisse in der Abbildung 4 graphisch dargestellt. Die Höhe der einzelnen Kolumnen erlaubt eine ungefähre Abschätzung der "Treffsicherheit" der verschiedenen Medikamente innerhalb der drei Indikationsgebiete.

Erfahrungsgemäß gehen die Ergebnisse der Empfindlichkeitsprüfung in vitro dem Erfolg oder Mißerfolg der Therapie im speziellen Falle nicht streng parallel. Aus einer sehr großen Zahl von Vergleichen der Testergebnisse mit den dazugehörigen Krankheitsverläufen bei chronischen Infektionen auf urologischem Gebiet und bei tuberkulösen Erkrankungen hat WILDE (68) sogar gefolgert, daß dabei "ein Testergebnis von der Einwirkung eines angewandten oder für die Anwendung geplanten Arzneimittels auf den isolierten Keim ohne klinisch prognostische Bedeutung" sei.

Bei den 68 Fällen, die mit 2-Sulfanilamido-5-methoxypyrimidin behandelt wurden und bei denen die Erreger und deren Empfindlichkeit bekannt waren, entsprach der Behandlungserfolg 47 mal dem Testergebnis.
In 10 Fällen wurde trotz Erregerresistenz in vitro ein positiver Behandlungserfolg erzielt, während in 11 Fällen ein Behandlungserfolg ausblieb, obgleich die Erreger in vitro gegenüber 2-Sulfanilamido-5-methoxypyrimidin empfindlich waren. Abweichungen des Therapieeffektes vom Ergebnis des bakteriologischen Testes waren demnach in beiden Richtungen praktisch gleich häufig.

C. Diskussion

1. Besprechung der klinischen und bakteriologischen Beobachtungen

Die Sulfonamide haben in der Therapie bakterieller Infektionskrankheiten des Menschen einen guten Teil des Terrains, den sie vorübergehend an die Antibiotica verloren, zurückgewonnen. Das dadurch neu erwachte Interesse an ihnen hat zur Entwicklung hochwirksamer Langzeitsulfonamide geführt, die allgemein gut verträglich sind und nur eine relativ niedrige Dosierung erfordern. Weiterhin wurden die Indikationsgebiete für die Sulfonamidtherapie besser abgegrenzt. Als Hauptindikationen für die Sulfonamidbehandlung gelten heute vor allem die Infektionen der tiefen Luftwege, ferner Pneumonien, Harnwegs- und Gallenwegsinfekte. Die Langzeitsulfon-

amide ermöglichen auch eine Dauerbehandlung, wie sie bei chronischen Erkrankungen oder für Rückfallprophylaxe angezeigt ist. Der Wert der Sulfonamide zur Rheumaprophylaxe ist umstritten. Bei schweren und bedrohlichen Krankheitsfällen ist aber nach wie vor ein Antibioticum schon wegen des rascheren Wirkungseintritts einem Sulfonamid vorzuziehen (DOWLING, SIEGENTHALER). Die Domäne der Sulfonamidtherapie liegt somit bei den mittelschweren und leichteren Erkrankungen (keine Bagatellfälle !). Leichtere und mittelschwere Krankheitsfälle aus dem Indikationsgebiet der Sulfonamide werden bei dem Platzmangel in den Krankenhäusern aber nur verhältnismäßig selten stationär aufgenommen. Die große Mehrzahl der Kranken, bei denen eine Sulfonamidbehandlung abgezeigt ist, bleibt also in der Hand des praktischen Arztes. Wenn Patienten mit derartigen Erkrankungen dennoch in den Krankenhäusern aufgenommen werden, ist oft schon ein erfolgloser Behandlungsversuch mit einem Sulfonamid voraufgegangen oder es liegen von vornherein schwerwiegende Komplikationen vor. Wird die therapeutische Wirksamkeit eines Sulfonamids unter diesen Umständen an einem Krankenhaus-Patienten geprüft, so muß es dabei zwangsläufig ungünstiger abschneiden, als es seinem tatsächlichen Wert entspricht.

Berücksichtigt man diese erschwerten Bedingungen, unter denen auch 2-Sulfanilamido-5-methoxypyrimidin bei unseren Patienten angewandt wurde, so darf der Behandlungserfolg bei Infektionen des tiefen Respirationstraktes als gut bezeichnet werden. Sieht man von den 5 Fällen superinfizierter Lungentuberkulose ab, die ohnehin zur Beurteilung der therapeutischen Wirksamkeit schlecht geeignet sind, so stehen bei insgesamt 55 Fällen 39 Behandlungserfolge (ca. 70 %), von denen 26 gut oder sehr gut waren (ca. 45 %), 16 Mißerfolgen gegenüber. Bronchopneumonien und akute eitrige Bronchitiden einschließlich der Bronchiektasen nehmen eine Mittelstellung ein, während die Behandlung der lobären Pneumonien mit 4 Erfolgen und 3 Mißerfolgen nicht ganz so günstige Ergebnisse hatte (siehe Tabelle 5). Die Erfolgsquote von ca. 70 % bei Infektionen des tiefen Respirationstraktes entspricht ungefähr auch dem Gesamtergebnis der

Empfindlichkeitsprüfung der Erreger in vitro. Wie aus den Tabellen 7 und 8 und aus der Abbildung 4 ersichtlich ist, waren die Erreger aus Sputum in 65 % aller Fälle gegenüber 2-Sulfanilamido-5-methoxypyrimidin empfindlich. Die Tabelle 8 und die Abbildung 4 zeigen ferner, daß aus Sputum gezüchtete Erreger in vitro nahezu ebenso häufig gegenüber 2-Sulfanilamido-5-methoxypyrimidin (65 %) wie gegenüber Streptomycin (71 %) und Tetracyclinen (68 %) empfindlich waren. Chloramphenicol mit 86 % Erregerempfindlichkeit überragt 2-Sulfanilamido-5-methoxypyrimidin hierbei eindeutig, während Penicillin mit nur 44 % empfindlichen Erregern deutlich abfällt. Aufgrund der klinischen Behandlungsergebnisse und der bakteriologischen Beobachtungen kann gesagt werden, daß 2-Sulfanilamido-5-methoxypyrimidin bei leichten und mittelschweren Fällen von bakteriellen Infektionen des tiefen Respirationstraktes insbesondere bei Bronchopneumonien und akuten eitrigen Bronchitiden erfolgversprechend und indiziert ist, auch wenn die Erreger und deren Empfindlichkeit in vitro noch nicht bekannt sind.

Bei akuten Harnwegsinfektionen waren die Behandlungserfolge mit 2-Sulfanilamido-5-methoxypyrimidin ebenfalls gut. Bei insgesamt 13 Fällen wurden je fünfmal gute bzw. sehr gute Erfolge erzielt.

Die vier Fälle von Gallenwegsinfektionen und die eine Phlegmone, die zwar sämtlich mit Erfolg behandelt wurden, erlauben für sich allein wegen ihrer sehr kleinen Zahl keine verbindlichen Rückschlüsse auf die klinische Brauchbarkeit des 2-Sulfanilamido-5-methoxypyrimidins bei diesen Indikationen.

BÜNGER und KOCH (9) haben kürzlich über ihre klinischen Erfahrungen mit 2-Sulfanilamido-5-methoxypyrimidin berichtet. Die Ergebnisse dieser Autoren bei der Behandlung von Infektionen des tiefen Respirationstraktes und von akuten Harnwegsinfektionen stimmen größenordnungsmäßig mit unseren Beobachtungen überein. Andere Langzeitsulfonamide verhalten sich qualitativ ebenso. Auch sie entfalten bei diesen Indikationen und bei Gallenwegsinfekten jeweils ihre beste und sicherste Wirksamkeit

(FUST und Mitarbeiter (23), GERNER (25), GSELL (27), RENTCHNICK (55), SIEGENTHALER (59)). Ein quantitativ wertender Vergleich der Wirksamkeit verschiedener Langzeitsulfonamide ist anhand der Literatur kaum möglich, da die Bewertungsmaßstäbe der Untersucher, falls diese überhaupt verläßlich mitgeteilt werden, außerordentlich stark voneinander abweichen, und weil bei der Beurteilung eines klinischen Erfolges in hohem Maße subjektive Faktoren im Spiele sind.

Bei chronischen Harnwegsinfekten waren die Erfolge der Behandlung mit 2-Sulfanilamido-5-methoxypyrimidin unbefriedigend. Entsprechende Beobachtungen haben KÄHLER und Mitarbeiter (39) auch bei der Behandlung chronischer Harnwegsinfektionen mit Sulfamethoxypyridazin, Sulfadimethoxin und Sulfaphenazol mitgeteilt. HOHENDORF (34) hält Langzeitsulfonamide für die Behandlung bakterieller Infektionen des Urogenitaltraktes wegen ihrer geringen Menge im Harn für weniger geeignet als die herkömmlichen Spitzensulfonamide Sulfaharnstoff und Sulfisoxazol. Erreger aus Harn waren nur in 34 % der Fälle in vitro gegenüber 2-Sulfanilamido-5-methoxypyrimidin empfindlich. Auch bei den hier mituntersuchten Antibioticis war die Empfindlichkeit der Erreger aus Harn jeweils statistisch eindeutig geringer als bei Erregern aus Sputum und Duodenalsaft (siehe Tabelle 9 und Abbildung 4).

2. Erforderliche Dosierung und Behandlungsdauer

Bei einer Anfangsdosis von einmal 2g 2-Sulfanilamido-5-methoxypyrimidin und einer Erhaltungsdosis von tgl. 1 g wurde hier nur eine geringe Kumulationstendenz beobachtet. Ebenso haben BÜNGER und KOCH (9) wie auch WÖHLER und Mitarbeiter (70) für diese wie auch für die zweite von uns benutzte Dosierung mit einer Anfangsdosis von dreimal 0,75 g und einer Erhaltungsdosis von einmal 0,75 g tgl. eine mäßige Kumulationsneigung nachgewiesen. WÖHLER und Mitarbeiter fanden dabei aber keinen Anstieg über 17 mg% im Serum hinaus. BÜNGER und KOCH haben rechnerisch und experimentell eine optimale Dosierung mit anfänglich

1,5 und einer Erhaltungsdosis von tgl. 0,5 ermittelt. Sie konnten zeigen, daß dabei weder Kumulation noch diminutiver Abfall der täglichen Minimalkonzentrationen im Plasma auftreten. Nur in einzelnen, ganz besonders gelagerten Fällen sind sie über diese Dosierung für kurze Zeit hinausgegangen. Die Behandlungsergebnisse dieser Autoren, die sie mit der geringen Dosierung erreicht haben, sind unseren Behandlungserfolgen, wie oben bereits erwähnt wurde, etwa kongruent. Die von uns gewählten höheren Dosierungen sind somit in der Regel nicht erforderlich.

Die beiden Recidive nach nur sieben- bzw. zwölftägiger Behandlung zeigen, daß die Therapie in jedem Falle wenigstens 14 Tage lang betrieben werden sollte.

Bei chronischen Erkrankungen wurden Behandlungen bis zu 7 Wochen durchgeführt.

3. Häufigkeit von Nebenwirkungen

Unter 105 Behandlungsfällen traten einmal eine Hautallergie und einmal ein hypoglykaemischer Zustand auf. Die Gefährdung der Kranken durch allergische Reaktionen kann demnach als so gering angesehen werden, daß sie den therapeutischen Wert des 2-Sulfanilamido-5-methoxypyrimidins nicht beeinträchtigt. Die Hypoglykaemie sollte Veranlassung geben, bei länger dauernden Behandlungen gelegentliche Blutzuckerkontrollen am späten Vormittag vorzunehmen, sofern 2-Sulfanilamido-5-methoxypyrimidin morgens gegeben wird, und dafür zu sorgen, daß der Patient im Laufe des Vormittags ausreichend Kohlehydrate zu sich nimmt. Bei der von BÜNGER und KOCH empfohlenen Dosierung dürfte die Gefahr derartiger Zwischenfälle ohnehin schon wesentlich geringer sein.

4. Liquorgängigkeit von 2-Sulfanilamido-5-methoxypyrimidin

Die Konzentration eines Sulfonamids im Liquor cerebrospinalis ist nicht nur im Hinblick auf den eventuellen Einsatz dieses Mittels bei bakteriellen Meningitiden interessant, sondern sie stellt auch eine bedeutsame Grö-

ße innerhalb seiner allgemeinen Charakteristik dar. Je weniger ein Sulfonamid an Plasmaeiweiß gebunden ist, desto größer ist seine Konzentration im Plasmawasser. Die Liquorkonzentration geht der Konzentration im Plasmawasser innerhalb gewisser Grenzen parallel (WITZGALL zitiert bei GARN und KIMBEL (24), SCHOLTAN (57), BÜNGER und KOCH (9), KIMBEL und GARN (40). Der relative Liquorspiegel (r. Lsp), der durch das Verhältnis $\frac{\text{Konzentration im Liquor}}{\text{Konzentration im Plasma}}$ ausgedrückt wird, läßt somit eine Abschätzung der Bindung des Sulfonamids an Plasmaeiweiß zu. Nach DAVIS, ANTON, NEWBOULD und Mitarbeitern ist der an Plasmaeiweiß gebundene Sulfonamidanteil bakteriostatisch unwirksam. Hochgradige Bindung eines Sulfonamids an Plasmaeiweiß wird deshalb als ungünstig angesehen. FUST und Mitarbeiter (23), KIMBEL und GARN (40) haben allerdings darauf hingewiesen, daß es außer auf die Höhe wesentlich auf die Festigkeit der Eiweißbindung ankommt, die in vitro sicher reversibel ist.

Die Tabellen 2 und 3 zeigen zunächst, daß acetyliertes 2-Sulfanilamido-5-methoxypyrimidin gar nicht oder nur zu einem verschwindend kleinen Teil in den Liquor übertritt. Entsprechende Befunde haben sowohl BÜNGER und KOCH (9) als auch WÖHLER und Mitarbeiter (70) mitgeteilt. Sulfamethoxypyridazin, Sulfaphenyzol (RENTCHNICK (55)) und Sulfadimethoxin (RENTCHNICK und LAGIER (56)) verhalten sich ebenso. Deshalb und weil das Acetylprodukt bakteriostatisch unwirksam ist, handelt es sich bei den folgenden Darstellungen ausschließlich um Plasma-, Serum- oder Liquorspiegel von freiem, nicht acetyliertem Sulfonamid.

Ca. 4 Stunden nach peroraler Gabe von 2 g 2-Sulfanilamido-5-methoxypyrimidin wurden im Plasma durchschnittlich 6,29 mg% und im Liquor 0,37 mg% gefunden. Daraus ergibt sich ein durchschnittlicher relativer Liquorspiegel von 0,059 (siehe Tabelle 2). Etwa 12 Stunden nach derselben Dosis wurden im Plasma durchschnittlich 10,88 mg% und im Liquor 1,17 mg% gefunden. Der relative Liquorspiegel ist hierbei 0,107.

Der deutliche Unterschied zwischen den relativen Liquorspiegeln beider Gruppen ist im wesentlichen durch die verschieden hohen mittleren

Plasmaspiegel bedingt. Mit zunehmender Sulfonamidkonzentration im Plasma bzw. im Serum nimmt der Grad der Eiweißbindung ab. Nach SCHOLTAN (57) ist 2-Sulfanilamido-5-methoxypyrimidin in Normalseren bei einer Konzentration von 6 mg% zu 74-88% an Eiweiß gebunden, während die Eiweißbindung bei einer Serumkonzentration von 12 mg% zwischen 67 und 84% und bei einer Serumkonzentration von 18 mg% nur noch zwischen 63 und 80% liegt. Das bedeutet umgekehrt, daß der frei im Wasser des Serums gelöste Anteil des 2-Sulfanilamido-5-methoxypyrimidins bei einer Serumkonzentration von 12 mg% zwischen 16 und 33 % und bei einer Serumkonzentration von 18 mg% zwischen 20 und 37 % beträgt. Entsprechend nehmen mit Steigerung der Plasmaspiegel auch die relativen Liquorspiegel zu. Die Zahlen von SCHOLTAN zeigen aber auch, in welchen verhältnismäßig weiten Grenzen die Eiweißbindung schon bei Normalseren schwanken kann. Die relativen Liquorspiegel unserer 5 Patienten, bei denen Blut und Liquor ca. 4 Stunden nach der Einnahme entnommen worden sind, zeigen ein recht unterschiedliches Verhalten mit zwei starken Abweichungen nach unten. Im Gegensatz dazu nehmen die relativen Liquorspiegel in der Tabelle 3 einheitlich mit ansteigender Plasmakonzentration zu. Dadurch wird die Differenz zwischen den relativen Liquorspiegeln beider Gruppen noch vergrößert. Sehr wahrscheinlich ist 4 Stunden nach peroraler Gabe der Übertritt von 2-Sulfanilamido-5-methoxypyrimidin noch nicht in allen Fällen vollständig.

Wenn schon die hier ermittelten durchschnittlichen Liquorspiegel wegen der kleinen Zahl der Bestimmungen bei der möglichen Schwankungsbreite keinen Anspruch auf große beweisende Kraft erheben dürfen, so gilt dies in noch stärkerem Maße für die relativen Liquorspiegel; denn die Plasmaspiegel wurden nicht direkt bestimmt, sondern lediglich unter der Annahme eines einheitlichen Haematokritwertes von 40 % aus den Vollblutspiegeln errechnet. Wenn sie dennoch hier besprochen werden, so geschieht es deswegen, weil in der Literatur über Langzeitsulfonamide zu einem großen Teil derartige Befunde von Patienten mit akuten oder ab-

klingenden Meningitiden mitgeteilt werden. Bei Meningitiden treten aber in mehr oder minder starkem Maße Serumbestandteile, insbesondere Albumin, aus dem Blute in den Liquor cerebrospinalis über, wodurch wesentlich höhere Sulfonamidspiegel im Liquor zustande kommen.

WÖHLER und Mitarbeiter (70) haben ebenso wie BÜNGER und KOCH (9) Bestimmungen des Gehalts von 2-Sulfanilamido-5-methoxypyrimidin im Liquor cerebrospinalis vorgenommen. Sämtliche Liquores von WÖHLER und Mitarbeitern stammen von Patienten mit Meningitiden. Entsprechend wurde ein mittlerer relativer Liquorspiegel von etwa 0,3 gefunden. Diese Befunde hat SCHOLTAN (57) übernommen und folgert daraus im Vergleich zu Literaturangaben über andere Langzeitsulfonamide eine überraschend gute Liquorgängigkeit des 2-Sulfanilamido-5-methoxypyrimidins. Von den neun Liquorspiegeln, die BÜNGER und KOCH (9) anführen, liegt bei fünf ein erhöhter Eiweißgehalt im Liquor vor. Der aus den Angaben der Autoren über die restlichen 4 Fälle mit normalem Eiweißgehalt im Liquor ermittelte durchschnittliche relative Liquorspiegel ergibt einen Wert von 0,22. Der Albumingehalt im Plasma ist aber in einem Falle mit 1,5 % erheblich vermindert und liegt bei den übrigen drei mit zweimal je 3,5 % und einmal 3,8 % an der unteren Grenze der Norm. SCHOLTAN (57) hat gezeigt, daß die Eiweißbindung von 2-Sulfanilamido-5-methoxypyrimidin u.a. mit fallendem Albumingehalt der Seren abnimmt. Dementsprechend nehmen der frei gelöste Anteil und auch der relative Liquorspiegel zu. Keiner der Liquorspiegel von BÜNGER und KOCH kann somit als völlig normal gelten. Allerdings kam es diesen Autoren bei ihren Untersuchungen nicht darauf an, eine mehr oder minder gute Liquorgängigkeit des Mittels zu demonstrieren. Sie haben vielmehr die enge Beziehung zwischen Konzentration im Plasmawasser und im Liquor cerebrospinalis dargestellt.

Zum Vergleich seien hier noch einige Angaben aus der Literatur über Spiegel von Sulfamethoxypyridazin, Sulfaphenazol, Sulfadimethoxin und Sulfadimethyloxazol angeführt. RENTCHNICK (55) fand 3 Stunden nach

Gabe von 1,0 Sulfamethoxypyridazin im Plasma 8,1 mg%, im Liquor 0,7 mg% (r. Lsp. = 0,087) und 8 Stunden nach derselben Dosis im Plasma 10,9 mg% und im Liquor 1,2 mg% (r. Lsp. = 0,11). Sulfaphenazol war nach Angaben desselben Autors 3 bzw. 8 Stunden nach Gabe von 1,0 überhaupt nicht in den Liquor übergetreten. Nach 12 Stunden fand er bei einem Plasmaspiegel von 9,7 mg% im Liquor 0,2 mg% (r. Lsp. = 0,02).

RENTCHNICK und LAGIER (56) teilen 5 Bestimmungen von Plasma und Liquorspiegeln unter der Behandlung von Sulfadimethoxin bei einer Anfangsdosis von einmal 2,0 und einer täglichen Erhaltungsdosis von einmal 0,5, 6 bzw. 8 Stunden nach der letzten Gabe mit. Im Mittel fanden sie dabei im Plasma 14,15 mg% und im Liquor 1,9 mg% (mittlerer r. Lsp. = 0,077). GERNER (25) fand bei 8 Patienten, die 2,0 Sulfadimethyloxazol parenteral erhalten hatten, 8 Stunden nach der Gabe bei einem mittleren Serumspiegel von 6,59 mg% noch kein Sulfonamid im Liquor. Bei 8 weiteren Kranken mit ebenfalls normalem Liquorbefund ergaben die Bestimmungen 12 Stunden nach peroraler Applikation derselben Dosis im Mittel 6,44 mg% im Serum und 0,72 mg% im Liquor (r. Lsp. = 0,11). HAGEN (29) berichtet über 12 Spiegelbestimmungen im Serum und Liquor jeweils 12 Stunden nach Gabe von 2 g Sulfadimethyloxazol. Er fand im Mittel 4,5 mg% im Serum und 0,96 mg% im Liquor (r. Lsp. = 0,21).

D. Schlußfolgerung

2.-Sulfanilamido-5-methoxypyrimidin hat sich klinisch als brauchbares Sulfonamid mit Langzeitcharakter erwiesen. Bei bakteriellen Infektionen des tiefen Respirationstraktes und bei akuten Harnwegsinfekten vermag es offensichtlich Gutes zu leisten. In dieser Beziehung steht es anderen Langzeitsulfonamiden sicher nicht nach. Bei chronischen Harnwegsinfekten sollte es nur ausnahmsweise Anwendung finden, etwa dann, wenn andere Mittel nicht zum Ziele führen, wenn außerdem die Erreger bekannt und möglichst auch in vitro gegenüber 2-Sulfanilamido-5-methoxypyrimi-

din empfindlich sind. Über den Wert des Mittels bei Gallenwegsinfektionen können wegen der sehr kleinen Zahl der Fälle keine Aussagen gemacht werden. 2-Sulfanilamido-5-methoxypyrimidin wird allgemein gut vertragen. Außer einer Hautallergie und einem hypoglykaemischen Zustand, der möglicherweise dem 2-Sulfanilamido-5-methoxypyrimidin zur Last zu legen ist, wurden keine nachhaltigen Wirkungen beobachtet.

Wenn auch bei den hier gewählten Dosierungen keine bedenkliche Kumulation beobachtet wurde, ist im Regelfalle ohne Zweifel die von BÜNGER und KOCH (9) als optimal ermittelte und klinisch ausreichend wirksame Dosierung mit anfangs 1,5 und einer täglichen Erhaltungsdosis von einmal 0,5 vorzuziehen. Um rasche Rückfälle zu vermeiden, sollte die Therapie mit 2-Sulfanilamido-5-methoxypyrimidin in jedem Falle mindestens 14 Tage lang betrieben werden. Behandlungsdauern bis zu 50 Tagen waren ohne Nachteile für die Patienten möglich. Die Liquorgängigkeit von 2-Sulfanilamido-5-methoxypyrimidin kann im therapeutischen Bereich als relativ gut bezeichnet werden.

E. Zusammenfassung

Nach einem kurzen Überblick über die Entwicklung der antibakteriell wirksamen Sulfonamide wird über die klinische Anwendung des neuen Langzeitsulfonamids 2-Sulfanilamido-5-methoxypyrimidin bei 105 Patienten berichtet. Davon wurde 87 Fälle zur Beurteilung des therapeutischen Effektes herangezogen. Dabei handelt es sich in der Hauptsache um Pneumonien, akute und chronische Infektionen der tiefen Atemwege und um akute und chronische Harnwegsinfekte. Im Zusammenhang mit den klinischen Ergebnissen wird über 552 Züchtungen von Erregern aus klinischem Material und über die Ergebnisse der Resistenzbestimmung gegenüber 2-Sulfanilamido-5-methoxypyrimidin vermittels des Blättchentestes berichtet. Von 8 Patienten, bei denen keine entzündlichen Liquorveränderungen vorlagen, wurden gleichzeitig Blut- und Liquorspiegel bestimmt. Die Ergebnisse der Beobachtungen werden diskutiert.

F. Anhang

Tabellen und graphische Darstellungen

Tabelle 1

Erythrocytenbindung von 2-Sulfanilamido-5-methoxypyrimidin

Es wurden in 4 Fällen Spiegel aus 2 ml Vollblut und der Sulfonamidgehalt der Erythrocyten aus 2 weiteren ml desselben Blutes bestimmt. Die Ausrechnung der Plasma- bzw. Erythrocytenkonzentration in mg% erfolgte in der Annahme eines einheitlichen Haematokritwertes von 40%.

a) Freies Sulfonamid

			Konz. Erythrocyten / Konz. Plasma
1. Hs.	Vollblut	7,0 mg%	
	Erythrocyten	0,2 mg/40 ml = 0,5 mg%	0,045
	Plasma	6,8 mg/60 ml = 11,3 mg%	
2. Ka.	Vollblut	6,4 mg%	
	Erythrocyten	0,25 mg/40 ml = 0,63 mg%	0,061
	Plasma	6,15 mg/60 ml = 10,25 mg%	
3. Hs.	Vollblut	5,8 mg%	
	Erythrocyten	0,15 mg/40 ml = 0,37 mg%	0,043
	Plasma	5,65 mg/60 ml = 9,42 mg%	
4. Dt.	Vollblut	7,0 mg%	
	Erythrocyten	0,25 mg/40 ml = 0,63 mg%	0,056
	Plasma	6,75 mg/60 ml = 11,25 mg%	

b) Gesamtsulfonamid

1. Hs.	Vollblut	9,25 mg%	
	Erythrocyten	0,44 mg/40 ml = 1,1 mg%	0,075
	Plasma	8,81 mg/60 ml = 14,68 mg%	
2. Ka.	Vollblut	8,0 mg%	
	Erythrocyten	0,5 mg/40 ml = 1,25 mg%	0,1
	Plasma	7,5 mg/60 ml = 12,5 mg%	
3. Hs.	Vollblut	7,5 mg%	
	Erythrocyten	0,44 mg/40 ml = 1,1 mg%	0,093
	Plasma	7,06 mg/60 ml = 11,8 mg%	
4. Dt.	Vollblut	7,8 mg%	
	Erythrocyten	0,88 mg/40 ml = 2,2 mg%	0,19
	Plasma	6,92 mg/60 ml = 11,53 mg%	

Tabelle 2

Übertritt von 2-Sulfanilamido-5-methoxypyrimidin in den Liquor cerebrospinalis ca. 4 Stunden nach Gabe von 2,0 per os

Die Plasmakonzentration wurde unter der Annahme eines einheitlichen Haematokritwertes von 40 % aus den Vollblutspiegeln errechnet.

a) Freies Sulfonamid

	Konz. Plasma	Konz. Liquor	Konz. Liquor / Konz. Plasma
1. Pf.	4,8 mg%	0,25 mg%	0,055
2. Be.	6,4 mg%	0,69 mg%	0,11
3. Bk.	7,24 mg%	0,52 mg%	0,071
4. Hi.	7,56 mg%	0,23 mg%	0,03
5. Po.	5,44 mg%	0,16 mg%	0,029
Mittelwert	6,29 mg%	0,37 mg%	0,059

b) Gesamtsulfonamid

	Konz. Plasma	Konz. Liquor	Konz. Liquor / Konz. Plasma
1. Pf.	7,6 mg%	0,29 mg%	0,043
2. Be.	9,2 mg%	0,69 mg%	0,077
3. Bk.	8,4 mg%	0,69 mg%	0,083
4. Hi.	9,2 mg%	0,46 mg%	0,05
5. Po.	8,4 mg%	0,16 mg%	0,019
Mittelwert	8,6 mg%	0,46 mg%	0,053

Tabelle 3

Übertritt von 2-Sulfanilamido-5-methoxypyrimidin in den Liquor cerebrospinalis ca. 12 Stunden nach peroraler Gabe von 2,0

Die Plasmakonzentrationen wurden unter der Annahme eines einheitlichen Haematokritwertes von 40 % aus den Vollblutspiegeln errechnet.

a) Freies Sulfonamid

	Konz. Plasma	Konz. Liquor	Konz. Liquor / Konz. Plasma
1. Hä.	9,28 mg%	0,84 mg%	0,091
2. Dt.	11,20 mg%	1,06 mg%	0,095
3. Ra.	12,16 mg%	1,60 mg%	0,132
Mittelwert	10,88 mg%	1,17 mg%	0,107

b) Gesamtsulfonamid

	Konz. Plasma	Konz. Liquor	Konz. Liquor / Konz. Plasma
1. Hä.	12,00 mg%	0,84 mg%	0,08
2. Dt.	12,48 mg%	1,08 mg%	0,086
3. Ra.	14,08 mg%	1,60 mg%	0,125
Mittelwert	12,85 mg%	1,17 mg%	0,091

Tabelle 4 Behandlungsdauer

Erfolgreiche Behandlungen mit 2-Sulfanilamido-5-methoxypyrimidin wurden über folgende Zeiten durchgeführt (Durchschnitt):

Indikationen	Behandlungsdauer
lobäre Pneumonien	7-15 (10) Tage
Bronchopneumonien	8-42 (16) "
akute eitrige Bronchitiden	6-28 (13) "
chronische Bronchitiden einschließlich Bronchiektasen	7-45 (19) "
akute Harnwegsinfekte	7-42 (14) "
chronische Harnwegsinfekte	9-12 (10) "
akute Gallenwegsinfekte	7-12 (10) "
chronischer Gallenwegsinfekt	10 "
Bronchusfistel	44 "
Phlegmone	7 "

Tabelle 5

Erfolg der klinischen Anwendung von 2-Sulfanilamido-5-methoxypyrimidin

Bewertungsmaßstäbe hierzu siehe Seite 18/19

Indikationen	Zahl der Fälle	Behandlungserfolg			
		+++	++	+	∅
lobäre Pneumonien	7	1	3	-	3
Bronchopneumonien	17	3	5	5	4
akute Bronchitiden	4	1	3	-	-
chronische Bronchitiden einschließlich Bronchiektasen	25	1	9	7	8
eitrige Pleuritis	1	-	-	-	1
Bronchusfistel	1	-	-	1	-
superinfizierte Tbc. pulm.	5	-	-	1	4
akute Harnwegsinfekte	13	5	5	-	3
chronische Harnwegsinfekte	9	-	2	1	6
akute Gallenwegsinfekte	3	-	2	1	-
chronischer Gallenwegsinfekt	1	-	-	1	-
Phlegmone	1	-	1	-	-
insgesamt	87	11	30	17	29

Tabelle 6

Therapeutischer Erfolg der Behandlung mit 2-Sulfanilamido-5-methoxypyrimidin bezogen auf die Erreger

Züchtungen von Reinkulturen waren im Laboratorium des Hauses nicht möglich. Bei 68 der insgesamt 87 Fälle, die zur Beurteilung des Behandlungseffektes herangezogen wurden, waren die Erreger bekannt. Im Interesse einer besseren Übersichtlichkeit sind in dieser Tabelle die guten und sehr guten Behandlungserfolge im Sinne der angewandten Bewertungsmaßstäbe in einer Gruppe unter der Bezeichnung "gut" zusammengefaßt (siehe Seite 18/19).

Art der Erreger	Zahl der Fälle	Behandlungserfolg gut	mäßig	ohne
E. coli	11	6	1	4
Mischkulturen, überwiegend E. coli	9	4	1	4
B. proteus	2	1	-	1
Mischkulturen, überwiegend B. proteus	2	-	1	1
Pneumokokken	6	4	1	1
Mischkulturen, überwiegend Pneumokokken	8	2	3	3
Staphylococcus aureus haemol.	1	-	-	1
Staphylokokken	1	-	-	1
haemol. Streptokokken	1	1	-	-
Streptokokken + Staphylokokken	3	2	-	1
bunte Flora aus Streptokokken, Staphylokokken, Pneumokokken, E. coli, B. proteus u. a. in wechselnder Menge	24	8	9	7
insgesamt	68	28	16	24

Tabelle 7

Empfindlichkeitsprüfung von Erregern gegenüber 2-Sulfanilamido-5-methoxypyrimidin

Aus klinischem Material aller Fachabteilungen unseres Hauses wurden 552 Bakterienkulturen gezüchtet und mit Hilfe des Blättchentestes auf ihre Empfindlichkeit gegen 2-Sulfanilamido-5-methoxypyrimidin (SM) untersucht. Die zahlreichen Mischkulturen wurden komplex getestet. Bei genügend großen Zahlen sind zur Illustration der Verhältnisse die auf Ganze abgerundeten Prozente angegeben.

Erreger	Anzahl der Kulturen	davon waren gegen SM empfindlich	resistent
E. coli	75	36 = ca. 46 %	39 = ca. 54 %
Mischflora, überw. E. coli	117	45 = ca. 38 %	72 = ca. 62 %
B. proteus	14	5	9
Mischflora, überw. B. proteus	38	19	19
Staphylokokken	68	20 = ca. 29 %	48 = ca. 71 %
Mischflora, überw. Staphylokokken	12	1	11
Staphylococcus aureus haemolyticus	22	4	18
Mischflora, überw. Staphylococcus aureus haemol.	2	1	1
Streptokokken	14	3	11
Streptokokken und Staphylokokken	19	2	17
Mischflora, überw. Streptokokken	18	10	8
Pneumokokken	3	3	-
Mischflora, überw. Pneumokokken	10	7	3
Bunte Flora aus Pneumokokken, Streptokokken, Staphylokokken, E. coli, B. proteus u. a. in wechselnder Menge	132	91 = ca. 69 %	41 = ca. 31 %
Sonstige	8	2	6
insgesamt	552	249 = ca. 45 %	303 = ca. 55 %

Tabelle 8

Empfindlichkeit der Erreger aus verschiedenem klinischen Untersuchungsmaterial gegenüber 2-Sulfanilamido-5-methoxypyrimidin

Entsprechend der Hauptindikationen der Sulfonamidtherapie wurden die Ergebnisse der bakteriologischen Empfindlichkeitsprüfung gegenüber 2-Sulfanilamido-5-methoxypyrimidin (SM) nach den klinischen Ausgangsmaterialien Sputum, Harn und Duodenalsaft geordnet. Die angegebenen Prozente sind auf Ganze abgerundet.

Klinisches Untersuchungsmaterial	Anzahl	davon waren gegen SM empfindlich	resistent
Sputum	223	146 = ca. 65 %	77 = ca. 35 %
Harn	187	63 = ca. 34 %	124 = ca. 66 %
Duodenalsaft	65	26 = ca. 40 %	39 = ca. 60 %

Tabelle 9

Vergleich der Erregerempfindlichkeit aus unterschiedlichem Untersuchungsmaterial gegen 2-Sulfanilamido-5-methoxypyrimidin und Antibiotica

Die gefundenen Erreger wurden auf ihre Empfindlichkeit sowohl gegenüber 2-Sulfanilamido-5-methoxypyrimidin (SM) als auch gegenüber den gebräuchlichsten Antibioticis Penicillin (PC), Streptomycin (STP), Tetracycline (TTC) und Chloramphenicol (CLPH) getestet. In der Tabelle 9 ist die Erregerempfindlichkeit gegen SM und die geprüften Antibiotica in auf Ganze abgerundeten Prozenten nach dem klinischen Untersuchungsmaterial dargestellt.

Erreger aus den Untersuchungsmaterialien	Prozentuale Empfindlichkeit gegen SM	PC	STP	TTC	CLPH
Sputum	65 %	44 %	71 %	68 %	86 %
Harn	34 %	16 %	50 %	40 %	58 %
Duodenalsaft	40 %	35 %	60 %	50 %	80 %

Siehe hierzu auch Abbildung 4.

Abbildung 1

Fortlaufende Blutspiegelbestimmungen von 2-Sulfanilamido-5-methoxy-pyrimidin jeweils 24 Stunden nach der vorausgegangenen peroralen Gabe. Anfangsdosis 1 x 2 g, Erhaltungsdosis tgl. 1 x 1 g.

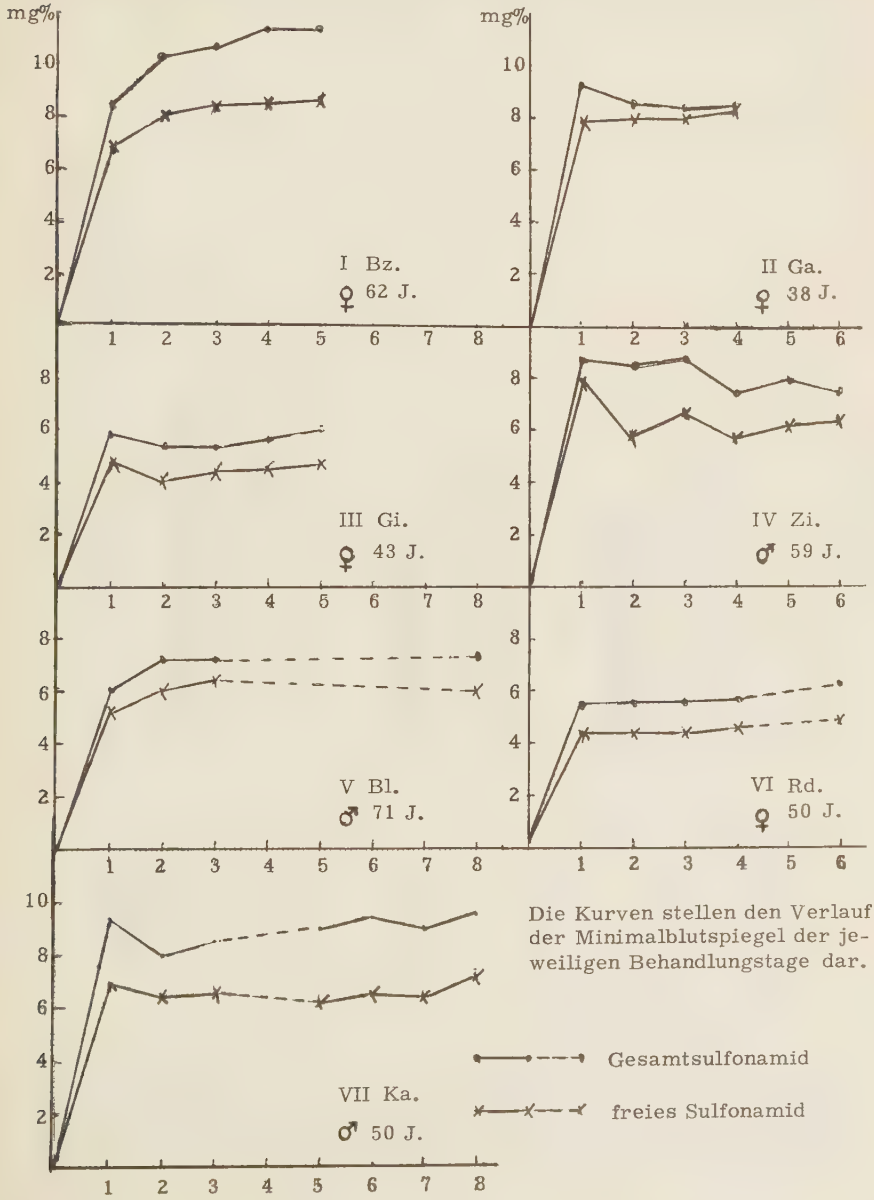


Abbildung 2

Mittlere Minimalblutspiegel von 2-Sulfanilamido-5-methoxypyrimidin im Verlaufe der ersten 6 Behandlungstage, ermittelt aus den Kurven I - VII der Abbildung 1.

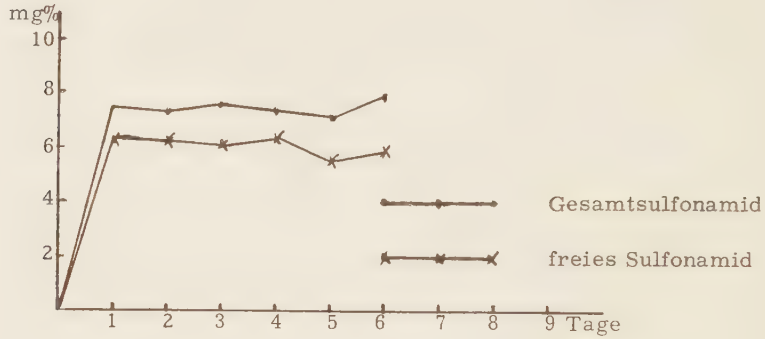
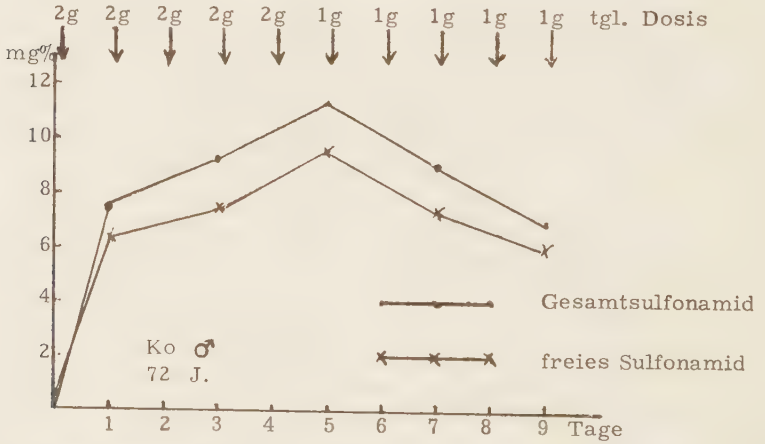


Abbildung 3

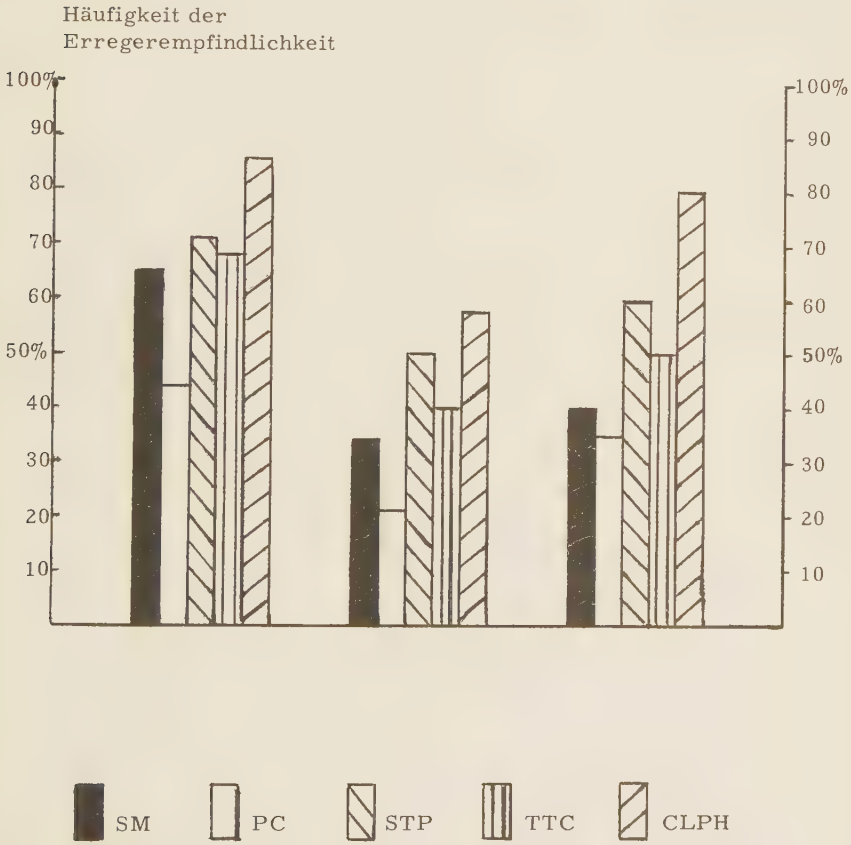
Fortlaufende Blutspiegelbestimmungen von 2-Sulfanilamido-5-methoxypyrimidin in zweitägigem Abstand, jeweils 24 Stunden nach der letzten peroralen Gabe.



Durch den auffallend starken Anstieg der Minimalblutspiegel im Verlaufe der ersten 5 Behandlungstage wurde in diesem Falle ein Dosierungsfehler entdeckt. Der Patient hatte versehentlich Erhaltungsdosen von 2 g anstelle von 1 g tgl. erhalten. Bei Erhaltungsdosen von tgl. 1 g sanken die Minimalblutspiegel wieder ab.

Abbildung 4

Prozentuale Häufigkeit der Empfindlichkeit von Erregern aus Sputum, Harn und Duodenalsaft gegenüber 2-Sulfanilamido-5-methoxypyrimidin (SM), Penicillin (PC), Streptomycin (STP), Tetracyclinen (TTC) und Chloramphenicol (CLPH).



G. Literaturverzeichnis

1. BAUER, K.M.: Dtsch. med. J. 9, 340 (1958)
2. BELL, P.H. und ROBLIN, R.O.: J. Amer. chem. Soc. 64, 2905 (1939) zit. bei HECHT und Mitarbeitern Arzneimittel-Forsch. (Aulendorf) 11, 695 (1961)
3. BOGER, W.P.: Ann. N.Y. Acad. Sc. 11, (1959) zitiert bei WALTER, A.M. Antibiotica et Chemotherapia (Basel/New York) 8, 54 (1960)
4. BOGER, W.P.: Antibiotica et Chemotherapia (Basel/New York) 8, 255 (1960)
5. BOGER, W.P.; STRICKLAND, C.S. und GYLFE, J.M.: Antibiotics Med. Clin. Chem. 3, 378 (1956)
6. BRATTON, A.C. und MARSHALL, E.K.: J. Biol. Chem. (Baltimore) 128, 537 (1939)
7. v. BRUCK, C.G.; DELFS, F.M.; SERICH, E. und WOLF, V.: Arzneimittel-Forsch. (Aulendorf) 10, 621 (1960)
8. BÜNGER, P.: Aerztl. Forschg. (Wörishofen) 14, 52 (1960)
9. BÜNGER, P. u. KOCH, G.: Arzneimittel-Forsch. (Aulendorf) 11, 726 (1961)
10. BÜNGER, P.: Persönliche Mitteilung
11. CLAUSS, J.: Geburtsh. u. Frauenhk. (Stuttgart) 10, 809 (1955)
12. DEINIGER, R. und GUTBORD, H.: Arzneimittel-Forsch. (Aulendorf) 10, 612 (1960)
13. DENNING, H.: Dtsch. med. J. 6, 279 (1955)
14. DOMAGK, G.: Antibiotica et Chemotherapia (Basel/New York) 4, 1 (1957)
15. DOMAGK, G.: Münch. med. Wschr. 100, 16 (1958)
16. DOMAGK, G.: Wien. med. Wschr. 104, 817 (1954)
17. DOMAGK, G.: Med. u. Chem. (Berlin) 4, 82 (1942)
18. DOMAGK, G.: Arzneimittel-Forsch. (Aulendorf) 11, 681 (1961)

19. ENDERS, A.: Dtsch. med. Wschr. 76, 1404 (1951)

20. EUFINGER, H.; MOLLOWITZ, G. und MEYER-BURGDORFF, G.: Zschr. Urol. (Leipzig) 44, 497 (1951)

21. FOERSTER, D.; MARTIN, W.; MC. GUCKIN, Ph. u. NICHOLS, D.: Staff Meetings of the Mayo Clinic 31, 678 (1956)

22. FRISK, A. R.; G. HAGERMAN; S. HELANDER und B. SJÖGREN: Brit. Med. J. 1, 7 (1947)

23. FUST, B.; BÖHNI, E.; R. J. SCHNITZER und Th. STRULLER: Antibiotica et Chemotherapia (Basel/New York) 8, 32 (1960)

24. GARN, F. W. und K. H. KIMBEL: Arzneimittel-Forsch. (Aulendorf) 11, 701 (1961)

25. GERNER, G.: Münch. med. Wschr. 102, 1611 (1960)
102, 1704 (1960)

26. GOLDHAMMER, H.: Dtsch. med. Wschr. 83, 1488 (1958)

27. GSELL, O.: Antibiotica et Chemotherapia (Basel/New York) 8, 243 (1960)

28. HACKMANN, Ch.: Med. u. Chem. (Berlin) 4, 134 (1942)

29. HAGEN, H.: Arzneimittel-Forsch. (Aulendorf) 10, 628 (1960)

30. HECHT, G.; K. JUNKMANN; H. LANGECKER; Ch. GLOXHUBER; A. HARTWART u. S. WIRTZ: Arzneimittel-Forsch. (Aulendorf) 11, 695 (1961)

31. HENGEL, R.: Med. Klin. (Berlin) 50, 1676 (1955)

32. HEPDING, L.; A. HOFFMANN u. H. WAHLIG: Arzneimittel-Forsch. (Aulendorf) 10, 440 (1960)

33. HINZ, W.: Arzneimittel-Forsch. (Aulendorf) 10, 626 (1960)

34. HOHENDORF, J.: Dtsch. med. Wschr. 84, 1930 (1959)

35. HORSTMANN, H.; Th. KNOTT; W. SCHOLTAN; E. SCHRAUFSTÄTTER; A. M. WALTER und W. WÖRFFEL: Arzneimittel-Forsch. (Aulendorf) 11, 682 (1961)

36. I internationales Symposium über antiinfektiöse und antimitotische Chemotherapie, Genf, Sep. 1959 — Antibiotica et Chemotherapia (Basel/New York) 8, (1960)

37. JADASSOHN, W.: — Antibiotica et Chemotherapia (Basel/New York) 8, 266 (1960)

38. JEFFERSON, J.: — Brit. Med. J. 12, 209 (1958)

39. KÄHLER, H. J.; G. MÖSSNER; K. Th. FRANK u. E. WEGNER: — Münch. med. Wschr. 102, 1617 (1960)

40. KIMBEL, K. H. und F. W. GARN: — Arzneimittel-Forsch. (Aulendorf) 11, 721 (1961)

41. KIMMING, J.: — Dtsch. med. Wschr. 69, 531 (1943)

42. KNAPP, W.: — Med. Welt (Berlin) 20, 554 (1951)

43. KNOTT, Th.; KUTZSCHE, A. u. A. M. WALTER: — Arzneimittel-Forsch. (Aulendorf) 11, 684 (1961)

44. KRÜGER-THIEMER, E.: — Klin. Wschr. (Berlin) 38, 514 (1960)

45. LANG, W.: — Monatskurse aerztl. Fortb. (München) 9, 218 (1959)

46. LEHR, D.: — Brit. Med. J. 4, 601 (1950)

47. LEHR, D.: — Therap. Berichte (Leverkusen) 27, 158 (1955)

48. LEHR, D.: — Mod. Med. (Chicago) 23, 111 (1955)

49. LENGLER, F. und G. GERNER: — Münch. med. Wschr. 99, 1255 (1957)

50. LEPPER, M. H.; A. J. SIMON u. C. J. MARIENFELD: — Ann. N. Y. Acad. Sc. 69, 483 (1957)

51. LICHTFIELD, J. I. jr.: — Antibiotica et Chemotherapia (Basel/New York) 8, 2 (1960)

52. LINZENMEIER, G.: — Arzneimittel-Forsch. (Aulendorf) 10, 619 (1960)

53. NEIPP, L.; W. PADOWETZ; W. SACKMANN und J. TRIPOD: — Schweiz. med. Wschr. 88, 835 (1958) 88, 858 (1958)

54. NEWBOULD, B.B. u. R. KILKPATRIK:	Lancet (London) 7130, 887 (1960)
55. RENTCHNICK, P.:	Schweiz. med. Wschr. 88, 362 (1958)
56. RENTCHNICK, P. u. J. LAGIER:	Schweiz. med. Wschr. 89, 894 (1959)
57. SCHOLTAN, W.:	Arzneimittel-Forsch. (Aulendorf) 11, 707 (1961)
58. SCHOOG, M.:	Arzneimittel-Forsch. (Aulendorf 8, 197 (1958)
59. SIEGENTHALER, W.:	Schweiz. med. Wschr. 89, 275 (1959)
60. SIEGENTHALER, W.:	Antibiotica et Chemotherapia (Basel/New York) 8, 83 (1960)
61. STRUNK, I.:	Berliner Med. 10, 12 (1959)
62. TRIPOD, J.; L. NEIPP; W. PADOWETZ u. W. SACKMANN:	Antibiotica et Chemotherapia (Basel/New York) 8, 17 (1960)
63. WALTER, A. M.:	Münch. med. Wschr. 93, 1671 (1951)
64. WALTER, A. M.:	Antibiotica et Chemotherapie (Basel/New York) 8, 54 (1960)
65. WALTER, A. M.:	Monatskurse aerztl. Fortb. (München) 7, 130 (1957)
66. WALTHER, G. und GEBAUER:	Therap. woche (Karlsruhe) 11, 238 (1951)
67. WEHRMANN, R.:	Arzneimittel-Forsch. (Aulendorf) 10, 726 (1960)
68. WILDE, H.:	Dtsch. med. Wschr. 76, 1678 (1951)
69. WÖHLER, F. und SPECKMANN:	Arzneimittel-Forsch. (Aulendorf) 10, 859 (1960)
70. WÖHLER, F.; W. OTTE u. H. JUNG:	Arzneimittel-Forsch. (Aulendorf) 11, 736 (1961)
71. SCHERING AG.:	SH 613, Langwirkendes Sulfonamid Berlin 1960.

Herrn Professor Dr. med. W. D. GERMER möchte ich an dieser Stelle für die freundliche Überlassung des Themas herzlich danken.

Mein aufrichtiger Dank gilt ferner meiner langjährigen Chefärztin Frau Dr. med. I. KATH, die es mir ermöglichte, einen Teil der klinischen Untersuchungen an Patienten ihrer neurologischen Abteilung vorzunehmen.

Ebenso danke ich der Firma Schering für ihre großzügige Unterstützung meiner Arbeit, Frau Professor Dr. med. LANGECKER im Hauptlaboratorium und Herrn Dr. med. habil. MEILER von der Abteilung Klinische Forschung der Schering AG für manchen wertvollen Rat und Hinweis, und Fräulein Striewsky und Fräulein v. Busse, die mich bei der Durchführung der Laboratoriumsarbeiten wesentlich unterstützt haben.

Lebenslauf

Am 23. April 1920 wurde ich als Sohn des Stadtobersekretärs Arnold Roloff in Berlin-Lichtenberg geboren. Nach 12jähriger Schulzeit bestand ich im März 1938 am Jahn-Realgymnasium in Berlin-Lichtenberg die Reifeprüfung. Im Anschluß daran gehörte ich zunächst dem Arbeitsdienst und dann der Wehrmacht an.

Im Wintersemester 1941/42 begann ich an der damaligen Friedrich-Wilhelms Universität in Berlin als Studienurlauber das Medizinstudium, das ich danach als Angehöriger einer Studentenkompanie bis zum Sommersemester 1944 in Göttingen fortsetzte. Am Ende des Sommersemesters 1943 legte ich die ärztliche Vorprüfung mit dem Prädikat "sehr gut" ab. Im Spätherbst des Jahres 1944 wurde ich zusammen mit den übrigen Angehörigen meines Studiensemesters zu den Feldsanitätseinrichtungen abgestellt. Bei Kriegsende geriet ich in sowjetische Gefangenschaft, aus der ich im Juni 1948 entlassen wurde. Mit Beginn des Sommersemesters 1949 erhielt ich einen Studienplatz an der Freien Universität Berlin. Am 25. August 1951 habe ich die ärztliche Staatsprüfung mit der Note "sehr gut" bestanden.

Vom 1. Januar 1952 bis zum 31. März 1953 war ich Pflichtassistenzarzt am Städtischen Wenckebach-Krankenhaus in Berlin-Tempelhof. Mit Wirkung vom 1. April 1953 erhielt ich vom Senator für Gesundheitswesen die endgültige Bestallung als Arzt. Vom 1. April 1953 bis zum 15. Februar 1954 war ich nicht vollbeschäftigter Hygienearzt in einem Flüchtlingslager. Am 16. Februar 1954 trat ich an der Waldhaus-Klinik für Nerven- und Gemütskranke in Berlin-Nikolassee meine erste Stelle als Assistenzarzt an. In diesem Hause war ich überwiegend als Stationsarzt psychiatrischer Stationen tätig. Am 1. November 1955 kehrte ich als Assistenzarzt der neurologischen Abteilung an das Wenckebach-Krankenhaus zurück. Während des ganzen Jahres 1958 habe ich auf der inneren Abteilung des Hauses gearbeitet. Am 2. Oktober 1959 erhielt ich von der Ärztekammer Hamburg die Anerkennung als Facharzt für Nerven- und Geisteskrankheiten. Vom 1. Januar 1960 bis zu meinem Ausscheiden aus der Klinik war ich erster Aussistenzarzt der neurologischen Abteilung. Seit dem 1. Juni 1961 bin ich beim Bezirksamt Kreuzberg von Berlin Fürsorgearzt und Leiter der Beratungsstelle für Nerven- und Gemütskranke.

Photodruck der Photo Copie GmbH.